

Universitat Jaume I

Grado en Medicina



Trabajo de Final de Grado

Relación de los ácidos grasos de cadena corta
(AGCCs) con la Diabetes Mellitus tipo 2.

Revisión Sistemática.

Autor: Sergiu Cristian Stoian

Tutor: Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Departamento: Medicina

Curso: 2020/2021

ÍNDICE

1	HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR	3
2	ABREVIATURAS	4
3	RESUMEN.....	6
3.1	Abstract.....	7
4	EXTENDED SUMMARY	8
5	INTRODUCCIÓN	10
5.1	ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA	10
5.1.1	Definición, función y generalidades	10
5.1.2	Relación con la dieta	11
5.1.3	Relación con la microbiota	11
5.1.4	Relación con el metabolismo	14
5.1.5	Receptores de los AGCCs	15
5.1.6	Regulación del metabolismo de la glucosa	15
5.1.7	Regulación del metabolismo del colesterol	16
5.2	DIABETES MELLITUS TIPO 2	17
5.2.1	Generalidades y epidemiología.....	17
5.2.2	Fisiopatología	18
5.2.3	Tratamiento de la DM2	18
6	JUSTIFICACIÓN	20
6.1	Objetivo.....	20
6.2	Pregunta PICO	20
7	METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	20
7.1	Bases de datos	20
7.2	Criterios de inclusión y exclusión:.....	20
7.3	Palabras clave y método de búsqueda	21
7.4	Criterios de evidencia científica	23
8	ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS	23
8.1	Resumen de los artículos	23
8.2	Resultados de los artículos	23
9	DISCUSIÓN	42
10	CONCLUSIONES	43
11	BIBLIOGRAFÍA	44
12	ANEXOS	49

1 HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Relación de los ácidos grasos de cadena corta (AGCCs) con la Diabetes Mellitus tipo 2. Revisión Sistemática.

ALUMNO/A: Sergiu Cristian Stoian

DNI: X5218819G

PROFESOR/A TUTOR/A: Juan Vicente Sánchez Andrés

JUAN VICENTE|
SANCHEZ|
ANDRES

Firmado digitalmente
por JUAN VICENTE|
SANCHEZ|ANDRES
Fecha: 2021.06.14
00:21:05 +02'00'

Fdo (Tutor/a): Juan Vicente Sánchez Andrés

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

2 ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Assotiation

AGCCs: ácidos grasos de cadena corta

AGLs: ácidos grasos libres

AMP: adenosín monofosfato

AMPK: proteína quinasa activada por AMP

ANOVA: Analysis of Variance

Apo-B: apolipoproteína B

AR: almidón resistente

ATP: adenosín trifosfato

AUC: area under the curve

BCA: ácido bicineconínico

CFMB: agonista específico de Ffar2

CO₂: dióxido de carbono

CoA: coenzima A

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DMSO: dimetilsulfóxido

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer

ESO: especies reactivas a oxígeno

FFAR: receptores de ácidos grasos libres

GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1

GM: grupo magro

GPRs: receptores acoplados a proteínas G

GSIS: secreción de insulina estimulada por glucosa

GWA: Genome Wide Assotiation

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IBMX: 3-isobutil-1-metilxantina

IDF: International Diabetes Federation

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

IRS: receptor de insulina substrato

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

MCP-1: metilciclopropeno-1

NaB: butirato de sodio

NADP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

PEP: fosfoenolpiruvato

PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxinasa

PYY: péptido YY

SCFAs: short chain fatty acids

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso parasimpático

SZT: estreptozotocina

TCO: tasa de consumo de oxígeno

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

3 RESUMEN

Introducción: Hay evidencia de que los ácidos grasos de cadena corta (AGCCs) juegan un papel importante en la regulación del metabolismo. Ácidos grasos de cadena corta como el acetato, el propionato y el butirato se producen a partir de la fermentación de carbohidratos indigeribles por parte de la microbiota intestinal. Al ser intermediarios de varios procesos metabólicos intestinales parecen ser la clave para la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades como diabetes, obesidad y enfermedades inflamatorias.

Objetivo: Conocer el rol de los AGCCs en la DM2 y como estos podrían ayudar al tratamiento o prevención de esta enfermedad.

Diseño y métodos de investigación: se ha realizado una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, SciELO y Cochrane. Los criterios utilizados en la elección e inclusión de los artículos han sido:

- Lapso de tiempo (publicaciones que se han realizado en los últimos 20 años; 2001-2021).
- Tipo de estudios: ensayos clínicos, estudios observacionales (descriptivos, analíticos, prospectivos y retrospectivos), meta-análisis y revisiones sistemáticas.
- Disponibilidad de textos completos en inglés y español.

Los criterios de exclusión han sido:

- Estudios anteriores al año 2001.
- Tipo de estudios: estudios transversales, estudios de series de casos.

Resultados: se analizaron 14 artículos, 11 ensayos clínicos, 2 estudios observacionales (1 estudio de cohortes) y 1 revisión sistemática. Algunos de estos artículos no mostraron una relación directa entre los AGCCs y la DM2, pero relacionaron los AGCCs con aspectos importantes del metabolismo y fisiopatología de esta enfermedad. Concretamente 8 de los ensayos clínicos se centraron en los beneficios que podían tener el acetato, propionato y butirato sobre el metabolismo de los pacientes diabéticos, en los otros 3 ensayos clínicos se estudiaron los cambios en el desarrollo y metabolismo de la DM2 según la alimentación la microbiota intestinal, la agregación de unos prebióticos/probióticos específicos y la genética individual, destacando la relación existente con los AGCCs. Los dos estudios observacionales se centraron en la metagenómica intestinal. En la revisión sistemática se analizaron todos los

cambios producidos en el metabolismo por parte de los AGCCs, relacionándolos con la fisiopatología de la DM2 y otros problemas metabólicos.

Conclusiones: Los modelos humanos y animales diabéticos tratados con AGCCs mostraron beneficios metabólicos bajo unas condiciones específicas. Hubo una respuesta destacable en el control glucémico y la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas y la secreción de GLP-1/PYY por parte de las células L, sobretodo en sujetos tratados con butirato y propionato y derivados de los mismos, sin embargo, estos cambios no se relacionaron de manera directa con la acción de los AGCCs.

Palabras clave: ácidos grasos de cadena corta (AGCCs), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), glucosa, células L, células β pancreáticas, butirato, propionato, acetato, metabolismo, insulina, GLP-1, PYY.

3.1 Abstract

ABSTRACT

Introduction: There is evidence that short chain fatty acids (SCFAs) play an important role in the regulation of metabolism. Short-chain fatty acids such as acetate, propionate, and butyrate are produced from the fermentation of indigestible carbohydrates by the gut microbiota. Being intermediaries of various intestinal metabolic processes, they seem to be the key to preventing certain diseases such as diabetes, obesity and inflammatory diseases.

Objective: To know the role of short chain fatty acids in type 2 diabetes mellitus and how they could help the treatment of this disease.

Research design and methods: a systematic review was carried out in the PubMed , SciELO and Cochrane databases . The criteria used in the selection and inclusion of the articles were:

- Lapse of time (publications that have been made in the last 20 years; 2001-2021).
- Type of studies: clinical trials, observational studies (descriptive, analytical, prospective and retrospective), meta-analyzes and systematic reviews.
- Availability of full texts in English and Spanish.

The exclusion criteria have been:

- Studies prior to 2001.
- Type of studies: cross-sectional and case series studies.

Results: 14 articles, 11 clinical trials, 2 observational studies (1 cohort study) and 1 systematic review were analyzed. Some of these articles did not show a direct relationship between SCFAs and DM2, but they did link SCFAs with important aspects of the metabolism and pathophysiology of this disease. Specifically, 8 of the clinical trials focused on the benefits that acetate, propionate and butyrate may have on the metabolism of diabetic patients; in the other 3 clinical trials, changes in the development and metabolism of DM2 were studied according to the diet, intestinal microbiota, the aggregation of specific prebiotics/probiotics and individual genetics, highlighting the existing relationship with SCFAs. Both observational studies were focused on intestinal metagenomics. In the systematic review all the changes produced in metabolism by SCFAs, relating them to the pathophysiology of DM2 and other metabolic problems.

Conclusions: Human and diabetic animal models treated with SCFAs showed metabolic benefits under specific conditions. There was a remarkable response in glycemic control and insulin secretion by pancreatic β cells and GLP-1 / PYY secretion by L cells, especially in subjects treated with butyrate and propionate and derivatives thereof. However, these changes were not directly related to the action of the SCFAs.

Key words: short chain fatty acids (SCFAs), diabetes mellitus type 2 (DM2), glucose, L cells, pancreatic β cells, butyrate, propionate, acetate, metabolism, insulin, GLP-1, PYY.

4 EXTENDED SUMMARY

Objective

Examine the function of SCFAs in the metabolism of patients with DM2.

Summary

DM2 is regarded as a major public health problem. Diabetes affected 8.5 % of adults in 2014. Diabetes killed 1.6 million people in 2017, and hyperglycemia killed 2.2 million people in 2012.

The International Diabetes Federation reports that 425 million people aged 20 to 79 years have DM2. Diabetes mellitus affects one out of every eleven people, with 90% of them being type 2 diabetes.

Undiagnosed DM2 affects one out of every two individuals, and early detection and treatment are key to prevent and delay future complications.

There have been studies that show the beneficial impact of the intestinal microbiota on wellbeing, which is largely due to SCFAs. SCFAs are molecules formed by bacteria in the colon when they ferment fiber from food. Part of these molecules stay in the intestine and acquire functions, while another moves around the body, engaging in complex interactions and having various health effects.²⁴

The interest in studying the mechanisms by which SCFAs interfere with glucose metabolism and how this could aid in the prevention and treatment of patients suffering from DM2 arose from the effort put into discovering new therapies for metabolic diseases such as DM2.

Systematic Review

This study is based on an analysis of SCFAs as part of type 2 diabetes mellitus treatment. The primary goal of the systematic review is to see whether propionate acetate and butyrate boost glucose homeostasis, insulin secretion, and other factors in the DM2 regulation.

PubMed, SciELO, and Cochrane were used to conduct the research. ADA and NIDDK were used as well as other search engines to retrieve information or data.

The MeSH terms used for the search were: "Short Chain Fatty Acid" [MeSH Terms], "Diabetes Mellitus Type 2" [MeSH Terms] "Blood Glucose" [MeSH Terms] and "Gut Microbiota" [MeSH Terms].

Inclusion criteria:

- Time lapse: publications made in the last 20 years (2001-2021).
- Types of studies: Clinical trials, meta-analyzes, observational (descriptive, analytical prospective and retrospective) studies and systematic reviews.
- Articles with full text.
- Studies in humans, pigs, mice and rats.
- Languages used: English and Spanish.

Exclusion criteria:

- Time lapse: publications made before 2001.

- Studies not completed.
- Types of studies: Cross-sectional studies and case series studies.
- Studies in other living beings other than humans, pigs, rats or mice.

Conclusions

On the one hand, the diabetic or prediabetic animal and human subjects who were treated with SCFAs, mainly butyrate, showed significant statistical evidence of improvement in multiple metabolic variables. All of the clinical trials and studies examined, on the other hand, were conducted under very particular conditions, with additional components that helped the function of SCFAs on target organs and cells. SCFAs were found to help preserve glucose homeostasis, insulin secretion by pancreatic cells, and the proper function of L cells in an indirect way.

Even with all of the improvements found in the articles examined in this systematic review, there is insufficient evidence to say that acetate, propionate and butyrate administered separately and directly would be an effective treatment for DM2 in human models.

5 INTRODUCCIÓN

5.1 ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA

5.1.1 Definición, función y generalidades

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCCs) son los productos finales creados a partir de la fermentación de carbohidratos no absorbibles (normalmente fibra) ingeridos, por parte de la microbiota intestinal anaerobia.

Estos ácidos son saturados y alifáticos y están compuestos por cadenas carbonadas que tienen un máximo de seis carbonos. Entre los principales AGCCs se puede distinguir: ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido isovalérico, ácido valérico y ácido caproico, siendo los tres primeros los más abundantes en el cuerpo humano (95 %)¹. El acetato, propionato y butirato se encuentran presentes en una proporción de 60:20:20 principalmente en el colon y en el intestino grueso. En función de la dieta de los carbohidratos no absorbibles ingeridos la concentración de AGCCs varía desde 70-140 mM en el colon proximal hasta 20-70 mM en el colon distal. La gran mayoría de los AGCCs (95%) son

rápidamente absorbidos por los colonocitos, mientras que el resto (5%) son eliminados a través de las heces.

5.1.2 Relación con la dieta

Los AGCCs son producidos por la microbiota intestinal en el intestino grueso a partir de carbohidratos no digeribles que pasan a través del intestino delgado sin ser alterados. La cantidad de carbohidratos no digeribles que llegan al intestino grueso depende de los alimentos y la cantidad que una persona consume durante un día. El principal carbohidrato no absorbible de la dieta es la fibra proveniente de la pared celular de las células que conforman los alimentos vegetales, un ejemplo de esto sería el almidón resistente (AR). La toma de fibra diaria en una sociedad occidental se encuentra en torno a los 20-25 g diarios según EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). En las dietas que son muy ricas en alimentos vegetales esta cantidad podría llegar incluso a los 60-70 g diarios.¹

La fermentación de toda la fibra que se absorbe a lo largo del día equivale a 500-700 mmol diarios de AGCCs o lo que es lo mismo 0,25-0,40 kg/peso, lo que equivale al 10% del aporte calórico diario.¹

Estudios realizados en diferentes modelos animales in vivo concluyen que el aumento de la toma de fibra diaria se traduciría en un aumento de la producción de AGCCs por parte del intestino grueso y el ciego.²

Debido a la dificultad de realizar estudios in vivo hay varios estudios in vitro realizados en cerdos que realzan la diferencia de AGCCs en función del tipo de fibra consumida.^{3,4}

5.1.3 Relación con la microbiota

En el momento del nacimiento los humanos no disponen de gran cantidad de microbiota intestinal propia, sin embargo, al poco tiempo de nacer su sistema digestivo es colonizado por bacterias provenientes de la madre y del medio ambiente. Este proceso incluye varios beneficios para el infante entre los cuales se distingue el desarrollo del sistema inmune y aumento de su tolerancia. La microbiota intestinal tiene la capacidad de transformar componentes indigeribles de los alimentos, así como degradar elementos potencialmente tóxicos de los mismos, como el oxalato y los aminoácidos.

Cada individuo tiene una microbiota intestinal única puesto que esta está influida por diferentes factores: genotipo, factores ambientales, dieta y toma de medicamentos entre otros.³

En un estudio donde se analizó la microbiota de 10^4 sujetos, se encontraron entre 500-1000 especies de bacterias diferentes. En el caso del intestino las más abundantes son Bacteroidetes (gram-negativo), Firmicutes (gram-positivo) y Actinobacterias (gram-positivo). Las Bacteroidetes son las encargadas de producir principalmente el acetato y el propionato mientras que las Firmicutes y Actinobacterias producen el butirato.⁵

La actividad de fermentación de las bacterias sacarolíticas como Bacteroidetes es más acentuada en el colon proximal puesto que la cantidad de sustrato (fibras) en esta zona es mayor. A medida que se va avanzando por el colon va disminuyendo la cantidad de carbohidratos no digeribles, agua y otros componentes.⁵ La fermentación de las fibras por parte de estas bacterias producirá sustancias de desecho como CO_2 y H_2 que a su vez serán utilizadas como sustrato por otras bacterias.

Las vías metabólicas utilizadas principalmente por las bacterias son la vía Embden-Meyerhof-Parnas la cual explica la glicolisis de los azúcares de seis carbonos y la vía de la pentosa-fosfato que transforma los monosacáridos de cinco carbonos en fosfoenolpiruvato ($\text{PEP}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_6\text{P}$) que posteriormente es convertido en productos de la fermentación como alcoholes o ácidos. Es decir, la principal función de la vía de pentosa-fosfato es sintetizar azúcares de cinco carbonos (pentosas) y generar NADPH.

Existen tres tipos de vías anaeróbicas. La primera es la vía clásica mediante la cual el piruvato es reducido a lactato o etanol, con la oxidación de un NADH. La segunda se divide a su vez en dos variantes: una en la que se libera energía (vía piruvato) y otra en la que se consume energía (vía NADH). La tercera se realiza mediante la cadena de transporte de electrones. Primero se carboxila el fosfoenol piruvato (PEP) dando como resultado el oxalacetato que a su vez es reducido a fumarato. Posteriormente este fumarato acepta electrones del NADH, esto se realiza con la ayuda de dos enzimas: la fumarato reductasa y la NADH deshidrogenasa.⁶

El resultado final de los sustratos que se incorporan a las tres vías explicadas anteriormente son los AGCCs.

El acetato se forma a partir de la hidrólisis del Acetil-CoA o a partir del CO_2 (vía Wood-Ljungdahl).⁶

El propionato se forma principalmente por vía aeróbica, tanto por la cadena de transporte de electrones usando el fosfoenolpiruvato (PEP) como por la reducción del lactato a propionato. Ambas vías requieren de la reducción adicional de un NADH.

El butirato se forma a partir de la condensación de dos moléculas de Acetil-CoA y su consecuente reducción a Butiril-CoA. La principal vía de formación de butirato es mediante la vía clásica, en la cual las enzimas butirato quinasa y fosfotransbutirilasa convierten el Butiril-CoA a butirato, con la consecuente formación de la CoA en ATP.⁶

La formación de AGCCs implica que la microbiota intestinal trabaje como una unidad estableciendo relaciones de simbiosis con el huésped. El H₂ producido durante la formación del acetato es usado por otras bacterias para evitar la acumulación del mismo, lo cual inhibiría la actividad de los fermentadores primarios para oxidar el NADH. El CO₂ que se necesita en la cadena de transporte de electrones se obtiene a partir del huésped. Parte de la producción de ese CO₂ es liberado al lumen intestinal en forma de HCO₃⁻ para contrarrestar los aniones de los AGCCs, siendo esto un mecanismo de regulación del pH puesto que los protones formados durante la producción de los AGCCs son neutralizados por el bicarbonato formado con la ayuda del CO₂.

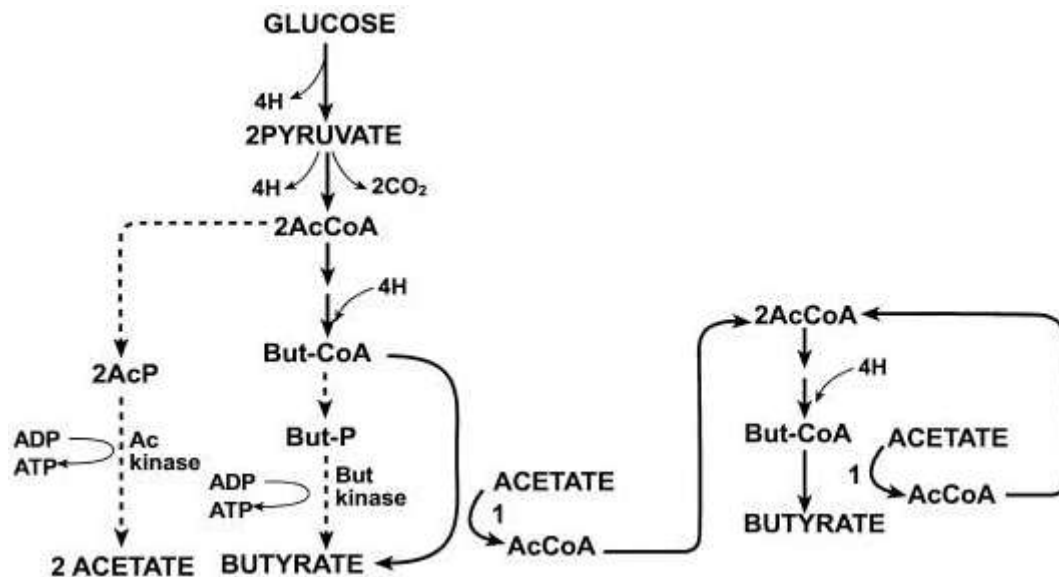


Figura 1. Vías para la formación de acetato y butirato a partir de glucosa.⁶

La mayor parte de los AGCCs son absorbidos por el huésped como resultado del intercambio con el bicarbonato, por lo tanto el pH luminal es el resultado de la producción de AGCCs y la neutralización llevada a cabo por el bicarbonato. Este cambio de pH a través del colon afecta al transporte de los AGCCs desde el lumen a los colonocitos.

5.1.4 Relación con el metabolismo

Desde una perspectiva endocrino-metabólica parece ser que los AGCCs juegan un papel importante en la prevención y tratamiento de algunos síndromes metabólicos y ciertos tipos de cáncer. Hay estudios clínicos ^{8, 9} que concluyen que la administración de AGCCs influye positivamente en el tratamiento de enfermedades como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la diarrea asociada al exceso de antibiótico.

Los AGCCs son transportados a través de la membrana apical y basolateral de los colonocitos. Este transporte se realiza de forma pasiva y activa. A través de la membrana apical los AGCCs pueden ser transportados con la ayuda del HCO_3^- , el cual se une a los AGCCs formando complejos de AGCC- HCO_3^- , también gracias a la ayuda de derivados de los transportadores de monocarboxilato, los cuales transportan los AGCCs, lactato y piruvato de una manera H^+ dependiente.

Los AGCCs también se encuentran en la sangre hepática y portal aunque en menor concentración que en el intestino grueso, lo cual indica que son transportados desde el lumen intestinal a través de la sangre y posteriormente llegan a otros órganos donde actúan como moléculas que sirven de señal y sustrato.

Los transportadores que llevan los AGCCs desde la sangre a los tejidos permanecen aún desconocidos. Recientemente se ha descubierto que los transportadores de aniones orgánicos, el OAT2 transporta propionato y el OAT7 transporta butirato a través de la membrana sinusoidal de los hepatocitos ¹⁰.

Por otra parte, una gran cantidad de AGCCs es usada como fuente de energía. En humanos los AGCCs proporcionan el 10% de las necesidades calóricas diarias. Mediante su oxidación representan la principal fuente de energía de los colonocitos, los cuales tienen más afinidad por el butirato que por el propionato y acetato.

El 70% del acetato es consumido por el hígado proviniendo este previamente de la suma del acetato exógeno (proveniente de la fermentación de las bacterias del colon) y endógeno (liberado por los tejidos y los órganos). Aparte de fines energéticos este acetato es utilizado por el hígado para la formación de colesterol y ácidos de cadena larga, glutamina y síntesis del glutamato. El 30% del acetato restante es metabolizado por el corazón, riñón, tejido muscular y tejido adiposo.

Para prevenir la concentración excesiva de AGCCs en la sangre, el hígado absorbe la mayor parte del butirato y propionato de la circulación portal.

El propionato es usado como precursor de la gluconeogénesis en el hígado. Las concentraciones de propionato en la sangre portal y venosa hepática sugiere que alrededor de un 30 % del propionato es absorbido por el hígado.

5.1.5 Receptores de los AGCCs

Los AGCCs son detectados por unos receptores específicos denominados receptores acoplados a proteínas G (GPRs), los cuales están involucrados en la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa. Concretamente Ffar3 (GPR41) y Ffar2 (GPR43) fueron identificados como receptores AGCCs y GPR40/GPR42 fueron identificados como receptores de ácidos grasos de cadena media y larga.¹¹

El Ffar2 y Ffar3 comparten componentes morfológicos y estructurales pero también están acoplados a proteínas G cuyas funciones son específicas, sin embargo, se diferencian por su afinidad por los AGCC, roles fisiológicos y distribución tisular. El Ffar2 tiene más afinidad por el acetato y el propionato que por el butirato. En cambio, el Ffar3 tiene más afinidad por el butirato y propionato que por el acetato.

La mayor expresión de Ffar2 fue encontrada en células inmunes como polimorfonucleares, monocitos y linfocitos B, seguido de tejido adiposo, médula ósea, páncreas e intestino grueso. Por otro lado la mayor expresión de Ffar3 fue hallada en el tejido adiposo, nódulos linfáticos, médula ósea y células polimorfonucleares.

Tanto el Ffar2 como el Ffar3 se expresan en las células β pancreáticas y en las células entero-endocrinas, en las cuáles produce un aumento en la secreción de GLP-1 lo que se traduce en un aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa y una mejora en la sensibilidad a la insulina por parte de las células.¹¹

5.1.6 Regulación del metabolismo de la glucosa

La evidencia existente sobre el efecto de los AGCCs en el metabolismo de la glucosa desvela una bajada de la glucosa plasmática que podría ser posible gracias a varios mecanismos.

Los niveles de glucosa plasmática están relacionados con varios factores entre los cuáles se puede distinguir la alimentación, la gluconeogénesis y el uso de la glucosa por parte de los tejidos y órganos entre otros.

Los AGCCs se unen con los receptores acoplados a proteína G (Ffar2 y Ffar3) en las células L. La unión al receptor Ffar2 produce la liberación de PYY. Por otro lado, la unión al receptor Ffar3 activa el GLP-1.^{12, 13}

Las hormonas intestinales péptido YY (PYY) y péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) tiene un papel muy importante en la comunicación entre tejidos y en su interacción con los AGCCs y estos a su vez tienen un papel decisivo en los niveles de glucosa. Los AGCCs aumentan la cantidad de péptido PYY y GLP-1 a través de la activación de los receptores Ffar2 y Ffar3. El PYY tiene varias funciones, fortalece la acción de la insulina influyendo en la disponibilidad de la glucosa en el tejido muscular y adiposo, además de actuar como hormona de la saciedad. El GLP-1, por su parte, indirectamente regula los niveles de glucosa en sangre aumentando la secreción de insulina, además de aumentar la sensibilidad de los tejidos hacia la misma y disminuyendo la secreción del glucagón por parte del páncreas.

Los AGCCs parecen influir de forma beneficiosa en el metabolismo de la glucosa gracias a la normalización de los niveles de glucosa en sangre y el manejo de la misma por parte del organismo. Estos efectos ocurren a través de vía hepática AMPK o indirectamente a través de la vía intestinal con la ayuda de las hormonas PYY y GLP-1.^{12, 14}

Varios estudios han indicado que los AGCCs son capaces de aumentar la secreción de GLP-1, PYY o ambos en las células L (entero-endocrina) y que estos efectos implican la unión a Ffar2 y Ffar3.^{14, 15}

A través de la secreción de GLP-1 y PYY, se ha propuesto que los AGCCs afectan indirectamente el metabolismo del huésped al aumentar la saciedad y la motilidad intestinal. Además, la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) de las células β pancreáticas puede verse afectada por la secreción estimulada de GLP-1.¹⁵

En las personas que sufren DM2 se observa una disminución de GLP-1, por lo tanto, los AGCCs al actuar sobre la liberación de esta incretina disminuiría la posibilidad de hiperglucemia mediante el incremento de la secreción de insulina y la inhibición de la liberación de glucagón.

5.1.7 Regulación del metabolismo del colesterol

Los AGCCs también interaccionan con el metabolismo del colesterol. Hay estudios que muestran una disminución de la concentración de colesterol en plasma gracias a la acción de los AGCCs tanto en roedores como en humanos. El colesterol es sintetizado a partir del acetyl-CoA, a través de una vía en la cual la enzima HMG-CoA reductasa es la enzima limitante.¹⁶

El acetato tiene menos importancia en la homeostasis del colesterol. Varios estudios en ratas han demostrado que los niveles de colesterol son alterados por el acetato. Las ratas que recibieron una dieta cuyo colesterol total era superior en un 1% tenían un colesterol plasmático significativamente menor cuando su dieta era incrementada en un 0,3% de acetato.

En el hígado la concentración de HMG-CoA sintetasa fue reducida y los niveles de 7 α -hidroxilasa (enzima que está implicada en la conversión del colesterol a ácido biliar) aumentaron gracias a la acción del acetato. La enzima 7 α -hidroxilasa está implicada en la conversión del colesterol a ácido biliar.¹⁶

5.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

5.2.1 Generalidades y epidemiología

Globalmente el número de personas con diabetes mellitus se ha multiplicado por cuatro en las últimas tres décadas y la DM2 se ha convertido en la novena causa de muerte de la población. Alrededor de 1 de cada 11 adultos del planeta actualmente tiene diabetes mellitus, el 90% siendo DM2. Asia es el área donde más rápidamente se ha avanzado la epidemia de DM2, colocándose China e India en el epicentro.¹⁷

La DM2 tiene mayor prevalencia en individuos con edad comprendida entre los 20 y 30 años en ciertas regiones como las islas del Pacífico y el sur de Asia. Por ejemplo en India ha habido un constante aumento de la prevalencia de diabetes en la población joven, entre un 25-37,5% por año desde el año 2000 al 2006.¹⁸

Según los resultados de la International Diabetes Federation (IDF), 387 millones de personas tiene DM2 actualmente, y para el año 2035 se espera que 592 millones tengan esta enfermedad.¹⁸ Las estadísticas sugieren que el número de personas con DM2 está aumentando en todos los países, pero los países menos ricos son los más afectados representando el 77% de la población que sufre diabetes. Uno de los problemas lo representa la población que aún no sufre diabetes pero que tiene un nivel de glucosa elevado en sangre, es decir que se encuentran en un nivel pre-diabético (glucosa sangre >126 mg/dL), situación en la que se encuentran 179 millones de personas a nivel mundial.

Muchos países que están en desarrollo han experimentado una rápida industrialización y desarrollo económico en las últimas décadas. La transición a un estilo de vida más sedentario, la falta de diagnóstico precoz y el aumento de las enfermedades cardiovasculares han contribuido a este aumento.

La urbanización de las ciudades ha causado una reducción de la actividad física y eso ha llevado a un aumento del índice de masa corporal (IMC) y aumento de la proporción de grasa. Los residentes de una zona urbana tienen más acceso a diferentes alimentos refinados cuya proporción de carbohidratos y grasas saturadas es elevada además de una toma de fibra diaria mucho menor si se compara con los residentes de una población rural. Estos cambios

dietéticos contribuyen al desarrollo de otras enfermedades como por ejemplo enfermedades cardiovasculares e hipertensión. El avance económico de los países también ha transformado el entorno, traduciéndose la nueva accesibilidad y comodidad en un estilo de vida más sedentario. Por lo tanto, la combinación del aporte excesivo de calorías con la falta de movimiento ha llevado a la obesidad y resistencia a la insulina.

5.2.2 Fisiopatología

La DM2 es una patología que envuelve un complejo conjunto de mecanismos celulares y moleculares, los cuales desembocan en un mal control de la homeostasis de la glucosa en el organismo. La secreción de la insulina y su acción está estrictamente regulada por procesos que permiten mantener los niveles glucémicos fisiológicos. La diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus insulino-dependiente se caracteriza por una respuesta autoinmune que se traduce en una destrucción de los islotes pancreáticos dando como resultado una deficiencia de insulina. Los pacientes con DM1 generalmente necesitan un aporte exógeno de insulina para evitar la cetoacidosis e hiperglucemias. En el caso de la DM2 o no insulino-dependiente hay una resistencia a la insulina y se asocia con una secreción anormal, ya que se supera la capacidad compensadora de las células β ante la demanda extra que supone la incrementada resistencia a la insulina. Además la DM2 incluye también deterioro de la función endotelial, inflamación subclínica, dislipemia aterogénica, cambios en las adipocinas y aumento de los niveles de ácidos grasos libres (AGLs).¹⁹

La resistencia a la insulina se produce en muchos órganos como el tejido muscular, el hígado, el tejido adiposo o el corazón. El receptor de insulina es una tirosin quinasa que es autoactivada mediante la fosforilación de tirosina y con la ayuda de moléculas de señalización, como los miembros de la familia del sustrato del receptor de insulina IRS-1 e IRS-2. Las proteínas de IRS se fosforilan en residuos de serina, probablemente gracias a la acción de múltiples quinasas. Otras moléculas en la vía de señalización como la m-TOR y la fosfatidilinositol 3-quinasa transmiten la señales de activación y señales de feedback negativo. Además una continua exposición de las células a la insulina puede resultar en una disminución de elementos clave como las proteínas IRS mencionadas anteriormente.²⁰

5.2.3 Tratamiento de la DM2

Una secreción inadecuada de insulina por parte de las células β es un requisito para el desarrollo de hiperglucemia en diabetes. Los potenciadores de la secreción de insulina tienen un importante papel en el control de la glucosa de la sangre.²¹

Algunos de los fármacos más importantes son los derivados de las sulfonilureas que actúan sobre las células pancreáticas cerrando los canales de potasio lo cual lleva a un aumento de la secreción de insulina. La forma en la que actúan los derivados de la sulfonilureas implica también una actuación a bajas concentraciones de glucosa plasmática, lo que puede causar hipoglucemia.

La metformina es una biguanida que se utiliza para disminuir la cantidad de glucosa hepática liberada, lo cual hace que disminuya la resistencia a la insulina y los niveles plasmáticos de insulina. Su acción le ha sido atribuida a la activación de la AMP quinasa. En un gran estudio con pacientes que sufrían DM2, la metformina consiguió disminuir el riesgo de eventos coronarios mayores.¹⁹

El salsalato es un salicilato cuya función es reducir la inflamación mediante la inhibición de NF- κ B. Recientes estudios han demostrado que provocan una cierta mejoría de los síntomas metabólicos en pacientes con DM2, incluyendo la reducción de la glucosa plasmática pre y post prandial.²⁰ Además el uso de salsalato puede mejorar el índice glucémico, la resistencia a la insulina y los perfiles inflamatorios en individuos obesos.

La terapia con insulina es utilizada en pacientes con deficiencias de insulina que tienen DM2 mal controlada. La insulina no revierte los procesos fisiopatológicos de esta enfermedad de forma directa y la mayoría de estos pacientes sufre un aumento de peso y riesgo de hipoglucemias.

La terapia más efectiva para poder preservar la función de las células beta se limita a la disminución de la sobrecarga o a la disminución de la actividad de las mismas. Esto se puede conseguir haciendo modificaciones en el estilo de vida y con el uso de la metformina. Las modificaciones en el estilo de vida mejoran la sensibilidad de la insulina y disminuye la cantidad de trabajo que tienen que realizar las células beta. La metformina también aumenta la sensibilidad de la insulina principalmente mediante la supresión de la producción de la glucosa hepática. Además el uso de insulina como terapia también ha mostrado una mejoría en la función de las células. Los períodos iniciales mal controlados de la DM2 pueden tener consecuencias negativas a largo plazo sobre el organismo haciendo más complicado el control de la glucemia.²²

6 JUSTIFICACIÓN

6.1 Objetivo

Determinar el efecto que tienen los AGCCs sobre las alteraciones metabólicas existentes en la DM2.

6.2 Pregunta PICO

Este trabajo ha sido realizado utilizando la Medicina Basada en la Evidencia, concretamente realizando una pregunta tipo PICO (P-Problema/paciente, I-Intervención, C-Comparador y O-Outcomes/Resultados), cuya finalidad es extraer información de los artículos.

Pregunta PICO:

- P: Pacientes con DM2.
- I: Interacción de los AGCCs con el metabolismo.
- C: Tratamiento farmacológico.
- O: Efecto sobre las alteraciones metabólicas propias de la DM2.

En este estudio se quiere analizar el papel que tienen los AGCCs sobre el metabolismo de los pacientes con DM2 y si este papel podría ser beneficioso para el control o tratamiento de esta enfermedad.

7 METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

7.1 Bases de datos

Esta revisión sistemática tiene como objetivo la obtención de toda la información necesaria que explica los efectos que podrían tener los AGCCs sobre las alteraciones metabólicas propias de la DM2. Para poder realizarlo se ha llevado a cabo una búsqueda en las bases de datos de medicina Pubmed, SciELO y Cochrane. También se hizo uso de otros sitios web especializados de los cuales se extrajo información o datos: ADA y NIDDK.

7.2 Criterios de inclusión y exclusión:

Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Lapso de tiempo: publicaciones realizadas en los últimos 20 años (2001-2021).

- Tipos de estudios: Ensayos clínicos, meta-análisis, estudios observacionales (prospectivos y retrospectivos), estudios experimentales, revisiones y revisiones sistemáticas.
- Artículos con texto completo.
- Estudios en humanos, cerdos, ratones y ratas.
- Idiomas utilizados: inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Lapso de tiempo: publicaciones realizadas antes del 2001.
- Estudios no completados.
- Tipos de estudios: Estudios transversales y estudios de series de casos.
- Estudios en otros seres vivos diferentes a humanos, cerdos, ratas o ratones.

7.3 Palabras clave y método de búsqueda

Para poder llevar a cabo la búsqueda se han hecho uso de palabras clave traducidas al inglés, mediante los descriptores seleccionados con la ayuda de la herramienta MeSH (Medical Subject Headings). Las palabras clave seleccionadas se combinaron con la ayuda del operador “AND” y posteriormente aplicando diferentes criterios de inclusión y exclusión, resultando todo en una ecuación de búsqueda concreta. La plataforma de la cual se extrajeron la mayoría de los artículos fue PubMed, sin embargo también se utilizó SciELO y Cochrane.

Los términos MeSH utilizados fueron: “Short Chain Fatty Acid”[MeSH Terms], “Diabetes Mellitus Type 2”[MeSH Terms] “Blood Glucose” [MeSH Terms] y “Gut Microbiota” [MeSH Terms].

Los métodos y ecuaciones de búsqueda que se utilizaron con los términos seleccionados fueron los siguientes:

PubMed	Orden de los términos (ecuación de búsqueda)	Sin aplicación de términos de inclusión	Con aplicación de términos de inclusión
1	“Short Chain Fatty Acid”[MeSH Terms], AND “Diabetes Mellitus Type	569	165

	2"[MeSH Terms]		
2	"Short Chain Fatty Acid"[MeSH Terms], AND "Diabetes Mellitus Type 2"[MeSH Terms], AND "Blood Glucose" [MeSH Terms]	264	45
3	"Short Chain Fatty Acid"[MeSH Terms], AND "Diabetes Mellitus Type 2"[MeSH Terms], AND "Gut Microbiota" [MeSH Terms]	139	6
SciELO	Orden de los términos (ecuación de búsqueda)	Sin aplicación de términos de inclusión	Con aplicación de términos de inclusión
1	(Short Chain Fatty Acids) AND (Blood Glucose)	6	5
Cochrane	Orden de los términos (ecuación de búsqueda)	Sin aplicación de términos de inclusión	Con aplicación de términos de inclusión
1	"short chain fatty acids" and "diabetes mellitus" and "blood glucose"	5	1

7.4 Criterios de evidencia científica

La elección de los artículos en esta revisión sistemática se realizó principalmente dándole importancia al tipo de estudio, el título del artículo, sus objetivos, la calidad de la evidencia científica y sus conclusiones. Para poder evaluar la calidad de la evidencia científica se ha utilizado el sistema GRADE (**ANEXO1**) y para valorar la calidad de la calidad y el nivel de riesgo de los mismos se ha utilizado la escala SING (**ANEXO2**).

8 ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS

8.1 Resumen de los artículos

Se han seleccionado antes de aplicar los criterios de exclusión un total de 983 artículos y después de la aplicación de los mismos quedaron 222 artículos. De estos 222 artículos se seleccionaron los que más se acoplaron a los objetivos de esta revisión sistemática.

Después de la lectura de los títulos y los resúmenes de los 222 artículos se excluyeron 173 de los mismos puesto que trataban temas que aun siendo relevantes para la revisión sistemática no eran lo bastante concretos y específicos para los objetivos de la misma. Se seleccionaron los 49 artículos de interés cuyas características se relacionaban con la pregunta PICO y se realizó una lectura completa centralizada en descubrir la relación existente entre los AGCCs y las alteraciones metabólicas de la DM2. Finalmente se seleccionaron 14 artículos y se descartaron el resto porque no cumplían todos los requisitos mencionados en el punto 7.4 (Criterios de evidencia científica). Las características de estos 14 artículos se ven reflejadas en la tabla resumen. (**ANEXO 3**)

8.2 Resultados de los artículos

- 1) Role of resistant starch on diabetes risk factors in people with prediabetes: Design, conduct and baseline results of the STARCH trial. (2017)³⁰**

Las personas que participaron en el estudio fueron randomizadas para consumir 45 g/día de AR o amilopectina (control) por 12 semanas. Tanto el AR (amilosa) como el placebo

(amilopeptina) se mezclaron en unos botes de yogur que fueron entregados a los participantes.

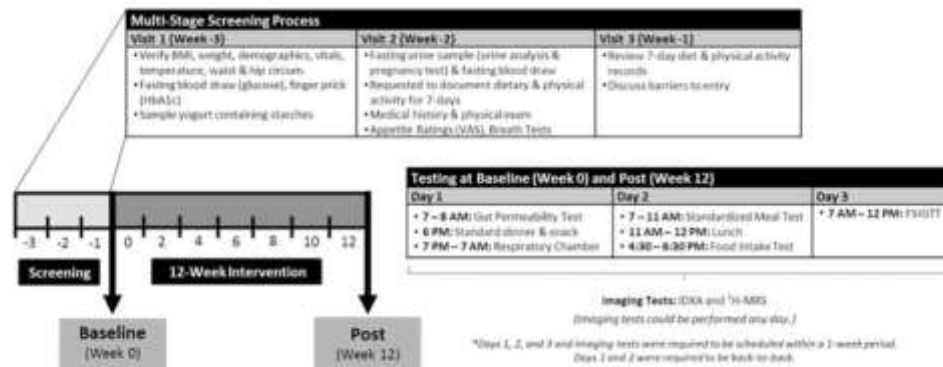


Figura 2. Protocolo y procedimientos del ensayo a través del tiempo.

Todos los análisis llevados a cabo fueron realizados utilizando SAS versión 9.4 software (SAS Institute, Inc.).

Baseline characteristics of STARCH participants by sex^a

	Everyone (N = 63)		Male (N = 21)		Female (N = 42)		P-value
	Mean	[95% CI]	Mean	[95% CI]	Mean	[95% CI]	
Anthropometrics							
Age (y)	55	[52, 57]	56	[51, 60]	54	[51, 57]	0.45
Race (n, C/A/Other)	27/33/3		11/9/1		16/23/3		0.33
Weight (kg)	100.7	[97.2, 104.3]	104.3	[98.8, 109.8]	98.9	[94.4, 103.4]	0.11
BMI (kg/m ²)	31.8	[30.4, 33.2]	34.2	[32.6, 35.7]	30.4	[28.8, 32.0]	0.02
Waist circumference (cm)	102.7	[100.0, 105.4]	115.5	[109.1, 121.9]	109.3	[105.9, 112.8]	0.14
Cardiometabolic risk factors							
Fasting glucose (mg/dL)	108	[103, 113]	105	[100, 110]	108	[102, 114]	0.62
Fasting insulin (μU/mL)	21.7	[19.2, 24.2]	20.7	[16.9, 24.6]	22.2	[18.8, 25.5]	0.59
HOMA-IR	3.77	[3.01, 4.53]	3.43	[2.28, 4.58]	3.93	[3.02, 4.84]	0.25
HbA1c (%)	5.7	[5.6, 5.8]	5.7	[5.6, 5.8]	5.7	[5.6, 5.8]	0.72
Total cholesterol (mg/dL)	188	[179, 196]	187	[170, 203]	189	[178, 199]	0.84
HDL (mg/dL)	53	[49, 57]	45	[41, 49]	55	[52, 59]	<0.001
LDL (mg/dL)	114	[107, 121]	114	[100, 127]	114	[105, 123]	0.99
Triglycerides (mg/dL)	109	[91, 128]	132	[88, 176]	98	[82, 114]	0.16
TC/HDL ratio	3.5	[3.2, 4.0]	4.1	[3.8, 4.4]	3.3	[3.1, 3.6]	<0.001
Body composition							
Body fat (%)	43.6	[41.8, 45.4]	35.6	[33.1, 38.1]	47.6	[46.5, 48.7]	<0.001
Fat mass (kg)	44.0	[41.4, 46.6]	37.4	[33.3, 41.5]	47.3	[44.5, 50.2]	<0.001
Lean mass (kg)	55.7	[51.4, 59.9]	69.3	[60.6, 78.0]	49.0	[47.8, 50.2]	<0.001
VAT mass (kg)	2.0	[1.8, 2.2]	1.7	[1.2, 2.2]	1.7	[1.4, 1.9]	<0.001
VAT TAT mass	0.05	[0.04, 0.05]	0.07	[0.06, 0.08]	0.04	[0.03, 0.04]	<0.001

Baseline eating behavior and ratings of all STARCH participants by sex^a

	Everyone (N = 63)		Male (N = 21)		Female (N = 42)		P-value
	Mean	[95% CI]	Mean	[95% CI]	Mean	[95% CI]	
Eating inventory							
Cognitive restraint	9.11	[8.00, 10.22]	7.62	[5.93, 9.31]	9.88	[8.40, 11.28]	0.06
Dishabition	7.79	[6.79, 8.77]	6.29	[4.79, 7.78]	9.52	[7.26, 11.78]	0.03
Hunger	5.21	[4.39, 6.03]	4.76	[3.12, 6.40]	5.43	[4.47, 6.39]	0.40
VAS							
Feelings of hunger	40	[35, 45]	48	[33, 64]	38	[32, 43]	0.26
Feelings of fullness	63	[57, 68]	58	[43, 71]	65	[59, 71]	0.33
Desire to eat	58	[52, 63]	62	[52, 73]	55	[48, 62]	0.25
Perceived amount of food able to eat	63	[58, 68]	66	[58, 74]	61	[55, 68]	0.37
Feelings of satisfaction	60	[55, 65]	56	[47, 65]	62	[56, 68]	0.30
Food intake test							
Fat intake (kcal)	250	[227, 274]	313	[265, 361]	219	[197, 242]	<0.001
Carbohydrate intake (kcal)	399	[364, 435]	483	[409, 557]	337	[323, 352]	<0.001
Protein intake (kcal)	157	[145, 169]	191	[173, 210]	140	[128, 153]	<0.001
Total intake (kcal)	795	[729, 862]	979	[840, 1106]	707	[645, 768]	<0.001
Fat consumed (%)	31.0	[30.1, 32.0]	31.8	[30.4, 33.2]	30.6	[29.4, 31.9]	0.20
Carbohydrate consumed (%)	50.1	[48.8, 51.4]	49.2	[47.5, 51.1]	50.6	[48.8, 52.3]	0.28
Protein consumed (%)	20.3	[19.3, 21.3]	20.4	[18.8, 22.0]	20.2	[18.9, 21.6]	0.85

Tabla 1. Características de la línea de base de los participantes en función de sexo y la raza.

La separación en función de la raza se llevó a cabo dividiendo los participantes en dos grupos: Afroamericanos y Caucásicos, ya que solamente 4 de los participantes eran asiáticos o pertenecientes a otras razas.

Debido a los problemas de reclutamiento y adherencia al ensayo no se pudo llegar al objetivo final del mismo y comprobar el efecto que tiene la suplementación con almidón resistente sobre los factores de riesgo metabólico para el desarrollo de DM2.

Sin embargo, según el conocimiento de los autores este es el primer estudio hasta la fecha de realización del mismo que consiguió dar una fenotipificación metabólica comprensiva a los adultos con prediabetes así como la identificación de las diferencias de sexo y raza potenciales en aquellos con riesgo de diabetes. Los resultados fueron:

- Las mujeres tienen mayor IMC, porcentaje de grasa corporal, masa grasa, colesterol HDL, pero menor ratio TC/HDL, masa magra, grasa visceral, densidad mineral ósea, gasto de energía durante el sueño y oxidación proteica comparado con los hombres prediabéticos.
- Los afroamericanos tienen mejor respuesta en la liberación de insulina ante el aporte de glucosa que los caucásicos, aun teniendo menos grasa visceral y lípidos intrahepáticos. La grasa visceral es un factor muy importante a la hora de analizar las diferencias en la sensibilidad a la insulina particularmente en las diferencias raciales.
- Se mostró la dificultad que tiene el reclutamiento de personas con prediabetes y la adherencia al tratamiento de las mismas. Aun utilizando estrategias de screening muy bien definidas y aplicando técnicas para que los participantes pudieran terminar el ensayo, este no se pudo finalizar. De los 280 participantes que pasaron el screening, solamente 68 fueron aptos para participar en el ensayo y de los mismo 63 llegaron a la semana 0 del ensayo es decir a comenzar.

2) The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon.³¹

Los resultados del estudio mostraron que el acetato y el butirato aumentan la secreción colónica de GLP-1 y PYY en presencia de IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), pero el propionato no produce ningún cambio significativo.

La estimulación vascular (1mM) o luminal (100mM) con acetato, propionato o butirato no tuvo ningún impacto en la producción de GLP-1 o PYY del colon de rata perfundida en ausencia del inhibidor de fosfodiesterasa IBMX. Complementar el tampón de perfusión con IBMX condujo a un aumento significativo en las respuestas de GLP-1 a la administración de acetato y butirato vascular. La secreción del PYY también se elevó, sin embargo en menor grado que la secreción de GLP-1. La administración luminal de acetato 100 mM aumentó significativamente la secreción de GLP-1, mientras que no tuvo ningún efecto sobre la secreción de PYY. La infusión luminal de butirato aumentó significativamente la secreción colónica de GLP-1 o PYY. La

infusión luminal de propionato no tuvo ningún tipo de efecto sobre la secreción GLP-1 o PYY independientemente de su administración luminal o vascular.

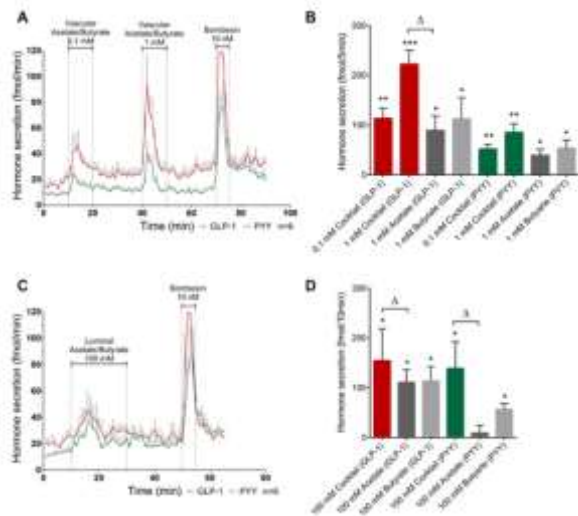


Figura 3. Secreción de GLP-1 y PYY en presencia de acetato/butirato y IBMX a nivel vascular y luminal a lo largo del tiempo propuesto para el experimento.

Lo que se extrajo de este experimento fue en primer lugar que **la introducción de AGCCs no tuvo ningún efecto sobre la secreción del colon de la rata a menos que el tejido estuviera preparado con un inhibidor de fosfodiesterasa (IBMX)**. Esto sugiere que la señal de los AGCCs es débil y necesita potenciación con un mecanismo de nucleótidos cíclicos para proporcionar el estímulo a la secreción de GLP-1. En segundo lugar se mostró que el acetato y el butirato administrados de forma vascular eran estímulos más fuertes para la secreción de GLP-1 que los administrados de forma luminal. Como conclusión se podría extraer la hipótesis de que Los AGCCs como el acetato y el butirato de forma indirecta participan en la despolarización de las células L, contribuyendo a la secreción de GLP-1 y PYY y por lo tanto un mejor control de la insulina, lo cual podría ser de utilidad si existe la posibilidad de trasladar este modelo a humanos con enfermedades metabólicas como DM2.

3) Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice.(2019)³²

Los páncreas de ratón perfundidos aislados se estimularon con acetato 10 mM (A), propionato 1/10 mM (B, C) y butirato 10 mM (D) expuestos a niveles de glucosa tanto bajos (3,5 mM) como altos (15 mM).

Se analizaron muestras de efluentes después de un minuto para ver las concentraciones de glucagón, insulina y somatostatina.

En el caso de la **insulina** la infusión de 10 mM de acetato no tuvo ningún efecto, ya sea a concentraciones de glucosa altas o bajas. La infusión de propionato 1 mM no mostró ninguna respuesta significativa de la insulina. Cuando la concentración de propionato se incrementó a 10 mM, el resultado fue el mismo, aunque hubo una ligera tendencia hacia una disminución de la secreción de insulina durante la infusión de propionato a niveles altos de glucosa. Por último después de la infusión del butirato 10 mM hubo una supresión significativa de la secreción de insulina en niveles altos de glucosa, pero no hubo cambios en los niveles bajos de glucosa.

En el caso del **glucagón** el acetato no afectó la secreción de glucagón a concentraciones de glucosa bajas y altas. Ni el propionato a 1 o 10 mM influyó en la secreción de glucagón, ya sea fuese con la glucosa alta o baja. Se obtuvo un resultado similar con la infusión de butirato 10 mM, no hubo cambios en la secreción de glucagón ni con glucosa alta ni baja.

En el caso de la **somatostatina** el acetato no afectó a su secreción a ninguna concentración de glucosa. El propionato 1mM y a 10 mM no afectó significativamente la secreción de somatostatina, aunque se observó una pequeña disminución insignificante tanto en la glucosa a baja concentración como alta concentración. Cuando se infundió 10 mM de butirato se observó un aumento pequeño pero significativo en la secreción de somatostatina con glucosa baja y un pico pequeño similar con glucosa alta. Estos picos en la secreción de somatostatina fueron de muy corta duración y habían vuelto a los niveles iniciales varios minutos antes de que terminara la infusión de butirato.

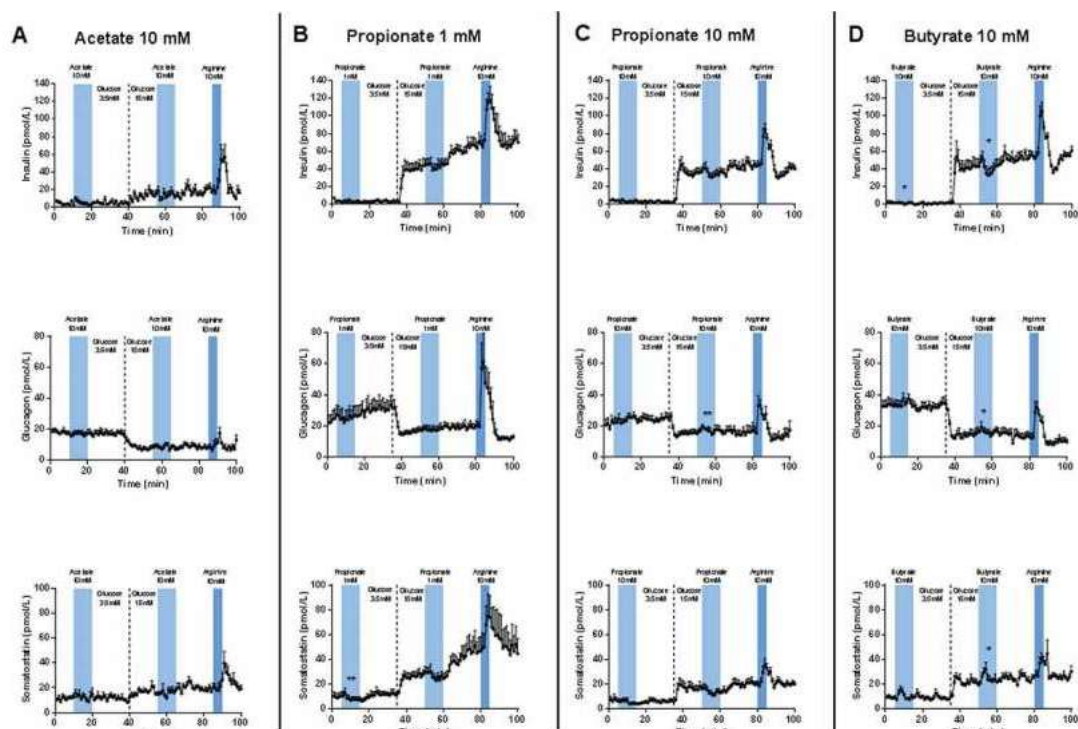


Figura 4. Producción pancreática de insulina, glucagón y somatostatina en respuesta a los AGCCs.

Después el experimento siguió con la perfusión de CFMB (agonista específico de Ffar2) y Compuesto 4 (agonista específico de Ffar3). Cuyos resultados fueron:

En el caso de la **insulina y glucagón** la infusión de 1 μ M de CFMB o Compuesto 4 no tuvo ningún efecto sobre la secreción pancreática de insulina, independientemente del nivel de glucosa.

En el caso de la somatostatina 1 μ M de CFMB indujo aumentos significativos en la secreción de somatostatina tanto a niveles bajos como a niveles altos de glucosa. También se registraron respuestas de somatostatina muy fuertes para el Compuesto 4 a niveles ambos niveles de glucosa.

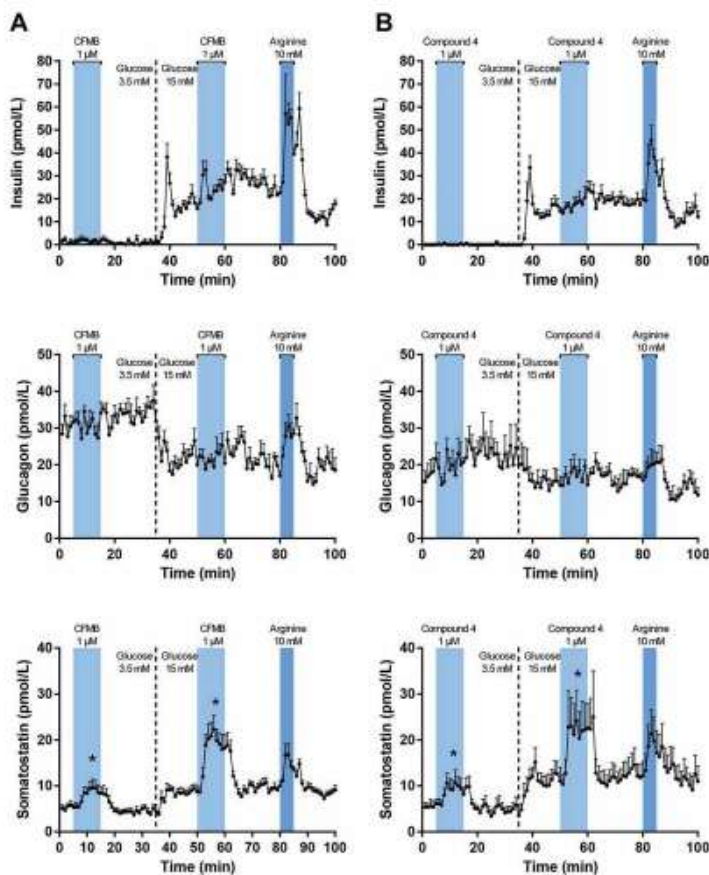


Figura 5. Producción pancreática de insulina, glucagón y somatostatina en respuesta a los agonistas selectivos de Ffar2 y 3, CFMB y compuesto 4.

Con este experimento se demostró **que los AGCCs, acetato, propionato y butirato no tienen efectos fisiológicamente relevantes en el páncreas del ratón perfundido. Los agonistas**

selectivos de Ffar2 y Ffar3, CFBM y Compuesto 4 no influyeron en las secreciones pancreáticas de glucagón o insulina, mientras que sí que se registraron picos significativos en la secreción de somatostatina.

El estudio concluye con un posible efecto positivo de los AGCCs sobre el metabolismo y la homeostasis energética actuando sobre otros tejidos diferentes al páncreas. También cabe destacar el aporte de los experimentos con CFMB y compuesto 4 que aumentaron la secreción de somatostatina por parte del páncreas, aspecto que debe tenerse en cuenta para futuros fines terapéuticos.

4) Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: a randomized controlled pilot study.³³

Se realizaron análisis de los resultados primarios, es decir el análisis de la glucosa plasmática en ayunas y de los resultados secundarios, es decir el análisis de los ácidos grasos de cadena corta, liposacáridos circulantes y análisis de la metagenómica de la microbiota fecal al inicio del estudio y 12 semanas después de la intervención.

Un análisis de los valores iniciales y los obtenidos en la finalización del experimento determinó un aumento en las concentraciones de butirato en los participantes que tomaban y no tomaban metformina del grupo que tomaba prebióticos. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de AGCCs entre los grupos de prebiótico y placebo.

Al final del estudio piloto se demostró que la administración del prebiótico de múltiples cepas con o sin metformina es segura y bien tolerada aunque no se observaron cambios significativos en los marcadores metabólicos, inflamatorios y de permeabilidad entre los grupos de prebióticos y placebo, **se encontraron mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas, la resistencia a la insulina y el marcador de permeabilidad zonulina en los participantes que tomaron metformina y el prebiótico de manera conjunta, con cambios positivos en bacterias productoras de AGCCs.** Por lo tanto, proporcionó datos sugerentes de que los prebióticos pueden mejorar la eficacia de la metformina y regular la producción de butirato en personas con DM2 recientemente diagnosticada.

5) Causal relationships between gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. (2019)³⁴

En este estudio se aprovechó la información genética de 952 individuos normoglucémicos, de los cuales estaba disponible todo el genotipado de su genoma, la secuencia metagenómica

intestinal y los niveles de AGCCs fecales y se combinaron con estadísticas resumidas de asociación de todo el genoma de 17 rasgos metabólicos y antropométricos.

Se utilizó un análisis de randomización mendeliana bidireccional para evaluar la relación existente. Se vió que el aumento de la producción intestinal del butirato impulsado por la genética del huésped se asocia con una mejor respuesta a la insulina después de una prueba de glucosa oral ($p = 9,8 \times 10^{-5}$), mientras en la producción o absorción de otro AGCC, el propionato, se relaciona causalmente con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 ($P = 0,004$). Estos datos proporcionan evidencia de un efecto causal del microbioma intestinal en los rasgos metabólicos y respaldan el uso de la randomización mendeliana (RM) como una alternativa para descubrir las relaciones causales de los hallazgos de asociación en todo el microbioma intestinal.

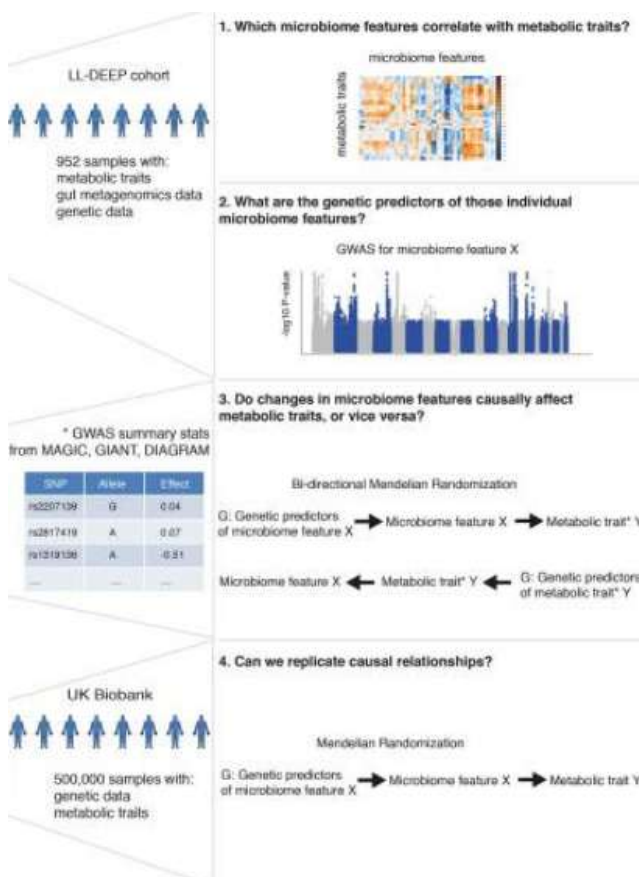


Figura 6. Fases del estudio. Fase 1 en la que se selecciona el primer grupo de personas cuyo genoma será analizado LL-DEEP cohort. Fase 2 en el que se aplica los datos a un grupo más extenso.

Uno de los primeros objetivos del estudio fue identificar qué característica del microbioma (vía metabólica o AGCCs) se correlacionaba con los rasgos metabólicos en la cohorte LL-DEEP (grupo de 952 individuos elegidos para el estudio). Luego se realiza un análisis de asociación en

todo el genoma (GWA) en LL-DEP para identificar los predictores genéticos para estimar las relaciones causales a través del análisis de aleatorización mendeliana bidireccional y los tamaños del efecto para los rasgos metabólicos extraídos de los estudios de GWA. Finalmente la idea es validar los resultados de causalidad utilizando el Biobanco del Reino Unido de donde se extraerían 500.000 muestras de individuos con genoma completo.

Las conclusiones que se extrajeron después de realizar la aleatorización mendeliana fueron:

- La predisposición genética a una mayor abundancia de la vía del microbioma productor de butirato (vía V de degradación del 4-aminobutanoato) se asocia con la respuesta de la insulina después de la exposición a la glucosa.
- La predisposición genética a niveles más altos de propionato fecal se asocia con un mayor riesgo de DM2.

Los datos extraídos de este estudio son consistentes con el papel desarrollado por los AGCCs producidos en el intestino, concretamente el butirato y el propionato, con respecto al equilibrio energético y la homeostasis de la glucosa en el humano. Los autores han demostrado que un cambio genéticamente influenciado **cambio genéticamente influenciado en el microbioma intestinal hacia una mayor producción de butirato tiene efectos beneficiosos sobre la función de las células β , aunque no se pudo detectar ningún impacto en el riesgo de DM2.** También demostraron **que la variación genética del huésped que da como resultado un aumento de los niveles de propionato fecal (aumento de la producción o absorción alterada) tiene un impacto en el riesgo de desarrollar DM2.**

6) Modulation of short-chain fatty acids as a potential therapy method for type 2 diabetes mellitus.³⁵

Los resultados que se extrajeron de este artículo fueron:

- Los AGCCs regulan el control del cerebro sobre la homeostasis energética: los AGCCs afectan el eje intestino-cerebro mediante la regulación de la secreción de hormonas metabólicas, la inducción de la gluconeogénesis intestinal (IGN), la estimulación de las neuronas aferentes vagales y la regulación del sistema nervioso central (SNC).
- Los AGCCs inducen la preservación de la función metabólica hepática, incluida la disminución de la producción de glucosa hepática y el acúmulo de lípidos, la modulación de la función mitocondrial hepática y el aumento de la captación de glucosa y síntesis de glucógeno en el hígado lo que puede ayudar en el tratamiento de

la DM2. El mantenimiento de la función metabólica hepática y la sensibilidad a la insulina se lleva a cabo principalmente a través de una vía dependiente de AMPK.²⁴

- Los AGCCs mejoran la disfunción en el tejido adiposo: pueden alterar el metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo al promover la lipólisis e inhibir la lipogénesis, con activación de AMPK y receptores β 3-adrenérgicos en ratones cerdos y conejos.^{24, 25}
- Los AGCCs mejoran la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. Contribuyen a mejorar la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético al disminuir la síntesis de ácidos grasos y aumentar la lipólisis en el músculo esquelético. Los AGCCs pueden aumentar la capacidad de oxidación de lípidos del músculo esquelético al mejorar la función mitocondrial.
- Los AGCCs regulan la función pancreática. Además del efecto indirecto de los AGCCs sobre la secreción de insulina a través de SNP (sistema nervioso parasimpático) y la regulación de las concentraciones de lípidos circulantes, los estudios in vitro y en animales revelaron que el propionato y el butirato inhiben la apoptosis de las células β pancreáticas y promovía su proliferación, lo que conducía a un aumento de la masa de las mismas y mejoraba la homeostasis de la glucosa.

7) Comparison of effects on intestinal short-chain fatty acid concentration after exposure of two glycosidase inhibitors in mice.³⁶

En este estudio se compararon las diferencias entre la microflora intestinal de acarbosa y voglibosa después de una exposición prolongada y los cambios causados por la concentración de AGCCs y las diferencias en la expresión de genes relacionados con el metabolismo de AGCCs a nivel de la transcripción in vivo e in vitro.

Las concentraciones AGCCs (acetato, propionato y butirato) aumentaron en diversos grados en el tracto gastrointestinal después de la adición de carbohidratos de digestión lenta en las dietas diarias.

En el análisis comparativo de la comunidad microecológica relacionada con la fermentación de AGCCs, encontramos que dos microbiomas principales, el grupo Desulfovibrionaceae desulfovibrio y Bacteroidales S24-7, mostraron diferencias significativas entre los dos grupos tratados con inhibidores.

La acarbosa y voglibosa aumentaron significativamente la concentración de butirato y la voglibosa aumentó significativamente las concentraciones de acetato y propionato, pero la acarbosa no.

Además, se vió que el pH del ciego fue menor en los grupos tratados con inhibidor que en el grupo de control. Aunque el valor medio del pH del ciego del grupo de acarbosa fue mayor que el grupo de la voglibosa, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de inhibidores.

Después de analizar la diversidad de la microbiota intestinal se predijo las fuerzas de las enzimas relacionadas en la vía de fermentación de SCFA basándose en la base de datos de KEGG y el resultado indicó que las enzimas K00158, K00166, K00167 y K09699 podrían ser clave para determinar la producción de AGCCs entre el grupo de acarbosa y grupo voglibosa.

La expresión de genes relacionados con la inducción y absorción de glucosa y AGCCs se detectó en diferentes tejidos intestinales de ratones, incluidos íleon, ciego y colón.

Se encontró que la producción de AGCCs variaba de un grupo acarbosa a otro de voglibosa, reflejado principalmente en las producciones de acetato y propionato.

Se vió que el acetato puede afectar la fermentación de la *Escherichia coli*, el propionato está asociado con el aclaramiento hepático y el butirato puede estar relacionado con una reacción inflamatoria.

8) The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro.³⁷

Los resultados obtenidos a partir del estudio fueron los siguientes:

El suministro de propionato colónico mejora la función de las células β in vivo. El análisis a los 30 minutos de haber realizado la prueba de comida indicó que no hubo una reducción significativa en los niveles plasmáticos de NEFA en sujetos que habían recibido el suplemento de IPE durante 24 semanas (Figura 1A). Las reducciones de NEFA también fueron evidentes durante los 120 minutos (período posprandial) (Figura S1A).

La entrega de propionato colónico a largo plazo también se asoció con un aumento significativo de los niveles de insulina circulante en los primeros 30 minutos después de la comida (Figura 1B) independiente de las elevaciones en los niveles tempranos de glucosa posprandial (Figura 1C). El índice de disposición oral³¹ demostró que aquellos sujetos que

tomaban el suplemento de IPE habían mejorado la función de las células β (Figura 1E) que no se asoció con aumentos en los niveles circulantes de GLP-1.

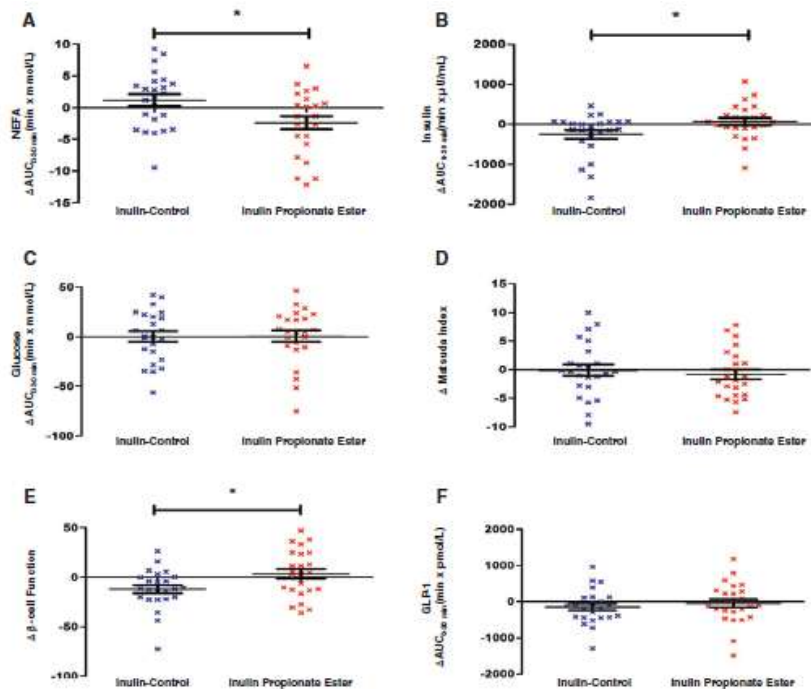


Figura 7. Efectos de la elevación de los niveles de propionato colónico durante 24 semanas sobre las respuestas metabólicas posprandiales agudas y la función de las células β . A- NEFA a los 30 minutos. B- Insulina a los 30 minutos. C- Glucosa a los 30 minutos. D- Sensibilidad a la insulina posprandial. E- Índice de disposición oral. F- GLP a los 30 minutos.

El propionato potencia la secreción dinámica de insulina en los islotes humanos in vitro. En los experimentos de incubación estática en los que se incubaron experimentos islotes humanos en presencia de propionato de sodio 1mM durante 30 minutos indicó que no afectó significativamente la secreción de insulina, a pesar de que los islotes muestran una respuesta secretora apropiada cuando los niveles de glucosa aumentaron de 2 a 20 mM.

Las células β de los islotes humanos expresan Ffar2. Los AGCC señalizaron mediante la unión a los GPCR Ffar2 y Ffar3, que existe una amplia distribución de estos receptores en las células β .

Otros de los resultados obtenidos fueron:

- El aporte de propionato colónico mejora la función de las células β pancreáticas in vivo.
- El propionato potencia la secreción dinámica de insulina por parte de los islotes pancreáticos in vitro.

- Las células β pancreáticas de los islotes expresan Ffar 2.
- La secreción de los islotes humanos depende de la activación de la proteína C quinasa.
- El propionato protege los islotes humanos de apoptosis inducida por citocinas.

En este estudio los autores han demostrado que los sujetos alimentados con dietas mixtas y un programa de suplementación con 10 g de éster de propionato durante 24 semanas muestran mejoras significativas en la secreción aguda de insulina y la función de las células β pancreáticas en comparación con los sujetos que recibieron solo inulina.

9) Sodium Butyrate Improves Liver Glycogen Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ³⁸

Para el estudio se utilizaron ratones diabéticos que se alimentaron de forma adaptativa en los 7 días anteriores al comienzo del estudio. Posteriormente los ratones fueron divididos en tres grupos: A (grupo modelo $n=6$), B (grupo de intervención, ratones tratados con NaB 0,5g/kg/d, $n=6$) y C (grupo de control positivo, ratones que recibieron metformina por vía oral 0,15g/kg/día, $n=6$). El experimento duró 5 semanas y al final del experimento se recolectó el hígado de todos los ratones para su posterior análisis y comparación.

En el caso de los resultados, el butirato de sodio (NaB) mejoró la síntesis de glucógeno hepático en ratones diabéticos.

Como se muestra en la Figura 1A, el hígado en ratones db/ db se mostró con hipertrofia y estenosis obvia, y la suplementación con NaB mejoró significativamente la apariencia del hígado. Por tinción con H&E (Figura 1B) y PAS (Figura 1C). Se puede observar en ratones diabéticos que la estructura del lóbulo hepático cambió porque existía fibrosis y esteatosis, la tinción del glucógeno dentro de las células hepáticas disminuyó significativamente, y NaB presentó la estructura del lóbulo hepático y el nivel de glucógeno dentro de las células.

Ffar3 es uno de los receptores más importantes que media la función NaB. En este aspecto también se encuentra que la expresión de Ffra3 en ratones db/db se redujo significativamente en un $59,38 \pm 3,33\%$, mientras que la administración de metformina y NaB podría revertir esta reducción.

Las proteínas transportadoras de glucosa fueron reguladas al azar por el NaB. Los transportadores de glucosa juegan un papel fundamental en la mediación de la captación de glucosa por parte de los hepatocitos. Mediante el ensayo de inmunofluorescencia WB se vio que la expresión del transportador de glucosa 2 (GLUT2) disminuyó significativamente en disoluciones de insulina alta, mientras que NaB inhibió esta disminución.

Este estudio demostró que **el metabolito NaB de la microbiota posee efectos beneficiosos en el mantenimiento de la homeostasis en la glucosa en la sangre al promover el metabolismo del glucógeno en las células hepáticas habiendo una posible contribución de la vía de señalización GPR43-AKT-GSK3 a este efecto.**

10) Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity.³⁹

Al final del estudio, en el análisis de la abundancia total de bacterias no hubo diferencias significativas entre los grupos durante el tiempo que duró la intervención. Los autores se centraron en los resultados de la qPCR de los grupos Firmicutes, conocidos por su gran producción de AGCCs. La abundancia de cepas de Clostridium Cluster IV y Clostridium Cluster XIVa no fueron significativas entre los grupos durante el periodo de intervención pero hubo una tendencia al descenso en los pacientes diabéticos tipo 2.

En este estudio se utilizó el gen butyryl-CoA/acetato-CoA transferasa como marcador de la producción de butirato, ya que hubo dificultad en el análisis de AGCCs a partir de las heces debido a la rápida absorción de estos por parte de la mucosa intestinal. Hubo un aumento del gen butyryl-CoA/acetato-CoA transferasa después de la intervención en los diabéticos tipo 2 en comparación con el grupo control.

Por último los análisis de sangre donde se analizó la región promotora del gen Ffar3 mostró una metilación significativamente mayor en el grupo control comparado con el grupo de pacientes con DM2.

Los resultados sugieren que la composición diferente de **la microbiota intestinal en individuos obesos y diabéticos tipo 2 afecta a la regulación epigenética de los Ffar**. Especialmente el **butirato puede afectar las estrategias de la medicina regenerativa al promover la remodelación epigenética**. Los resultados destacan la necesidad de centrarse en la **metilación específica de genes para comprender mejor la participación de la regulación epigenética en el desarrollo de la obesidad y la DM2**. Sin embargo, son necesarios otros datos extraídos a partir de otros tejidos animales.

11) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.⁴⁰

Para poder llevar a cabo un análisis del contenido microbiano intestinal de los pacientes con DM2 los autores desarrollaron un protocolo para un estudio de asociación de todo el

metagenoma denominado PEAM. Este PEAM constaba de dos etapas basadas en la secuenciación profunda del ADN microbiano intestinal de 345 individuos chinos.

En este estudio se identificaron y validaron 60000 marcadores asociados a la DM2 y se estableció el concepto de “grupo de vinculación metagenómica”, el cual permite análisis taxonómicos a nivel de especie.

Los hallazgos del estudio indicaron que **los pacientes con DM2 tenían solo una disbiosis (desbalance del equilibrio microbiano) bacteriana intestinal de grado moderado. Los análisis de anotaciones funcionales indicaron una disminución de las bacterias productoras de butirato y el aumento de varios patógenos oportunistas.** Estos cambios en la composición de las bacterias intestinales también se han informado en otros estudios en pacientes con cáncer colorrectal y en grupos de personas envejecidas.²⁸

Por lo tanto, **las bacterias productoras de butirato parecen tener un papel protector contra varios tipos de enfermedades.** Además, **la disbiosis general en pacientes con DM2 plantea la posibilidad de que exista una disbiosis funcional en lugar de una especie microbiana específica que tenga asociación directa con la producción de AGCCs y con la DM2.**

Los análisis realizados en el estudio de las funciones de los genes bacterianos indican que hubo un aumento en las funciones relacionadas con la respuesta al estrés oxidativo intestinal. Esto es importante puesto que un nivel elevado de estrés oxidativo está relacionado con una predisposición a las complicaciones diabéticas.

12) Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice.⁴¹

Los animales se dividieron en cuatro grupos experimentales: control (C), control + butirato (CB), dieta alta en grasa (HF) y dieta alta HF + butirato (HFB).

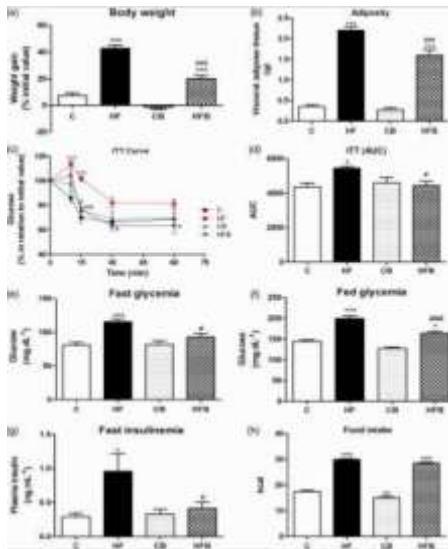


Figura 8. Análisis de la ganancia de peso (a), adiposidad (b), curva ITT de glucosa (c), AUC de ITT (d), glucemia rápida (e), glucemia postprandial (f), insulinemia rápida (g) y toma de comida (h) en los diferentes grupos analizados C, HF, CB y HFB.

El tratamiento con butirato redujo significativamente la obesidad inducida por una dieta alta en grasa y las disfunciones metabólicas en ratones sin cambiar la ingesta de alimentos. En comparación con el grupo control, la dieta alta en grasas (HF) durante 60 días indujo un aumento significativo en el aumento de peso (a), adiposidad (b), en la resistencia periférica a la insulina (c), expresión de AUC (d), glicemia rápida (e) y alimentada (f) y en insulinemia rápida (g), según lo evaluado por la prueba de tolerancia la insulina (ITT), todo esto sugiere el desarrollo de prediabetes en estos ratones. Por otro lado, la suplementación con butirato de sodio al 5% (grupo HFB) mostró un efecto protector reduciendo significativamente todas estas alteraciones metabólicas inducidas por la dieta HF, sin modificar la ingesta de alimentos. La administración del butirato per se (CB) no afectó significativamente los parámetros evaluados.

Los islotes pancreáticos de ratones alimentados con alto contenido en grasas muestran una secreción de insulina alterada que no se observó después del tratamiento con butirato

Para investigar si la suplementación con butirato de sodio tiene también un efecto sobre la secreción de insulina, los islotes de ratones de todos los grupos experimentales fueron expuestos a 2,8 mM o 16.7 mM de glucosa durante 60 minutos. En comparación con los controles, los islotes del grupo HF mostraron mayor secreción de insulina basal en presencia de glucosa. Este aumento de la secreción basal no se observó en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y recibieron suplementos de butirato (HFB).

Se realizaron microfotografías de los islotes pancreáticos y se vio una expansión compensatoria de la masa de las células beta inducida por una dieta rica en grasas, sin embargo esta expansión no se vio en el grupo suplementado con butirato.

Por otro lado, la suplementación dietética con butirato inhibió la esteatosis hepática y la acumulación de grasa pancreática inducida por una dieta alta en grasas en ratones. Después del análisis de las microfotografías se vio esteatosis hepática en el grupo HF en comparación con el grupo suplementado con butirato (HFB).

El butirato administrado como suplemento dietético también aumentó el contenido de la unión de claudina-1, una proteína asociada a la unión estrecha en el epitelio intestinal del intestino delgado. Los resultados se analizaron mediante inmunofluorescencia y se vio una disminución significativa en el contenido intracelular de claudina-1 en enterocitos del intestino delgado de ratones Hf en comparación con el grupo HFB.

Al final del experimento los datos mostraron una **acción protectora del butirato sobre las alteraciones metabólicas, hepáticas y pancreáticas inducidas por la dieta HF en ratones**. Debido a la asociación existente entre la obesidad y la DM2 la **mejora de la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad de la insulina en ratones que fueron alimentados con HF después del tratamiento con butirato puede estar relacionada con el efecto inhibidor de este AGCCs sobre la adiposidad**.

El estudio concluye expresando el interés sobre la comprensión de las vías moleculares del butirato implicadas en la regulación de la barrera intestinal y el metabolismo de los lípidos/carbohidratos como potencial tratamiento para otras enfermedades.

13) Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress.⁴²

En este estudio se investigó el impacto del acetato y el butirato sobre la viabilidad y la función mitocondrial de las células β de los islotes pancreáticos humanos y no humanos (ratones) disponibles. Esto se hizo en presencia y ausencia de la estreptozotocina (SZT), un inductor de la apoptosis en células β .

Se investigó el impacto del acetato y el butirato en la respiración basal, la respiración ligada a ATP y la respiración de repuesto. Como la SZT induce la muerte celular mediante la generación de óxido nítrico y radicales libres también **se estudió el impacto de los dos AGCCs en la generación de estas moléculas durante la exposición a SZT**.

Los resultados que se extrajeron del estudio fueron que los AGCCs (acetato y butirato):

Influyen en la viabilidad de las células de los islotes humanos de una manera dependiente de la dosis; dado que el acetato y el butirato a una concentración de 1 mM influyeron positivamente en la viabilidad de los islotes también se realizó una tinción inmunofluorescente en los islotes humanos para confirmar la expresión de Ffar2 y Ffar3. Se vio que la expresión de Ffar2 se redujo cuando las muestras fueron expuestas a acetato a altas concentraciones, sin embargo ninguno de los AGCCs no tuvo ningún efecto sobre el Ffar3.

Los AGCCs influyen en la viabilidad de las células β ; el acetato y el butirato tuvieron un efecto dependiente de la dosis sobre la viabilidad de las células β . El acetato a 1 mM mostró un aumento significativo de la viabilidad en comparación con los controles no tratados, sin embargo a 4 mM se observó una disminución de la viabilidad. Por otro lado, el butirato a 1 mM también tuvo un efecto beneficioso sobre la viabilidad de las células β , en cambio a concentraciones más altas no tuvo ningún efecto sobre la viabilidad.

Los AGCCs previenen la muerte de las células de los islotes durante la exposición a exposición a SZT; la SZT disminuyó notablemente la viabilidad de las células de los islotes, sin embargo, la preincubación con acetato 1 mM previno la muerte celular inducida por SZT en un $45,6 \pm 9,9\%$. Además el butirato 1 mM previno la muerte celular inducida por SZT en un $45,6 \pm 9,1\%$.

Tanto el acetato como el butirato promueven la supervivencia de las células β en presencia a SZT; el efecto proapoptótico de la SZT sobre las células de los islotes fue suprimido significativamente por acetato y butirato de una manera dependiente de dosis. La exposición al acetato a una concentración de 1 y 2 mM previno notablemente la apoptosis en un $20,6 \pm 1,7\%$ y $5,8 \pm 2,3\%$. A 4 mM el acetato no pudo prevenir la apoptosis producida por SZT. El butirato a 1 y 2 mM previno significativamente la apoptosis celular en un $21,8 \pm 2,0\%$ y $7,7 \pm 1,7\%$. El butirato a 4 mM no pudo mejorar la apoptosis inducida por SZT.

El acetato también apoya la respiración mitocondrial de las células β y protegen contra la reducción de la tasa de consumo de oxígeno (TCO) de las células β inducida por SZT. Se utilizó TCO puesto que correlaciona mejor y permite la cuantificación de diferencias más pequeñas en viabilidad y función. Este experimento solamente se realizó con AGCCs a 1mM. El acetato indujo un efecto beneficioso estadísticamente significativo sobre la TCO de las células β y estimuló todos los procesos de respiración mitocondrial. El acetato mejoró la respiración basal, la respiración ligada al ATP y la respiración de reserva.³¹

Los AGCCs afectan a la dinámica mitocondrial de las células β bajo estrés inducido por SZT e inhiben eficazmente la generación de radicales libres inducidos por SZT.

En conclusión este estudio ofrece nuevos conocimientos sobre como los AGCCs pueden contribuir al mantenimiento de la salud. Muestran que **el acetato y el butirato apoyan el metabolismo de las células β , modulan la eficacia y la dinámica de las mitocondrias y, por lo tanto proporcionan a las células de los islotes respuestas antioxidantes mejoradas mediante las cuales generan menos óxido nítrico y especies reactivas a oxígeno cuando son expuestos a la toxina SZT específica de las células β .** Por lo tanto, apoyan la función de las células β pancreáticas y previenen la apoptosis celular inducida por SZT.

14) The role of butyrate on monocyte migration and inflammation response in patient with type 2 diabetes mellitus.⁴³

Uno de los aspectos inmunes asociados con la patogénesis de la DM es la polarización y transformación de macrófagos. La patogenia de la DM2 está muy relacionada con la inflamación y la acumulación de macrófagos. El butirato es un AGCC capaz de unirse a los receptores GPR41 y GPR43 en los monocitos, de modo que puede cambiar el patrón de expresión, activación, migración y diferenciación celular de las citocinas.²⁹

En este estudio se examinaron un total de 37 sujetos que se dividieron en dos grupos, con y sin tratamiento del butirato. Se analizaron dos citosinas proinflamatorias (factores de necrosis tumoral TNF α e interleucina IL-6) y una citosina antiinflamatoria, IL 10. Se aislaron monocitos en gel de colágeno tipo 1 para pruebas de migración utilizando la quimiotaxis en portaobjetos.

En el análisis de imágenes se utilizó el software de herramientas ImageJ y Chemotaxis. Hubo una diferencia significativa en la relación TNF α /IL 10 entre los grupos sanos y la DM2.

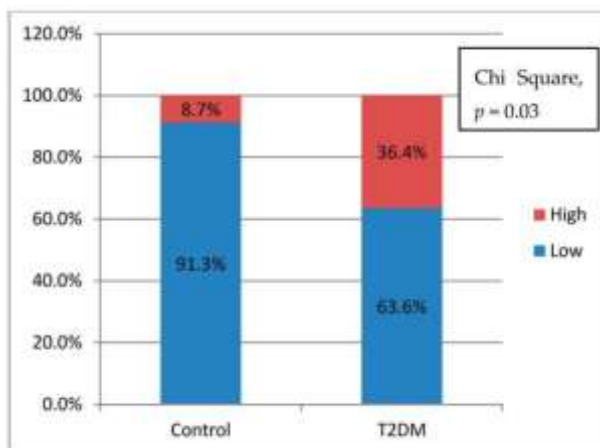


Figura 9. Diferencia de potencial proinflamatorio del grupo control y del grupo de DM2 antes del tratamiento con butirato.

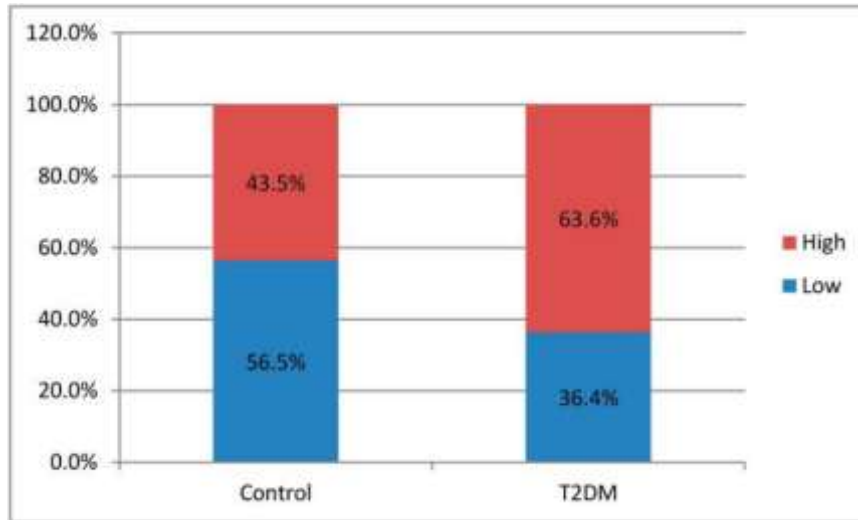


Figura 10. Diferencia del potencial proinflamatorio del grupo control y del grupo de DM2 después del tratamiento con butirato.

Como se ve los autores concluyeron que la DM2 tiene un mayor potencial de inflamación que el grupo de control. El butirato puede reducir la distancia acumulada de migración de monocitos. Por lo tanto, **un tratamiento breve con butirato podría provocar una respuesta inmunitaria a la inflamación lo cual disminuiría su efecto y por lo tanto resultaría beneficioso para los enfermos de DM2, disminuyendo el avance de esta.** Se podría decir que el butirato tiene un efecto antiinflamatorio sobre los islotes.

9 DISCUSIÓN

Tras el análisis de los estudios incluidos en esta revisión sistemática existe evidencia de los efectos beneficiosos que tienen los AGCCs sobre algunas de las alteraciones metabólicas de la DM2 asociándose en gran parte los artículos estudiados a mejoras de los parámetros sujetos a análisis entre los cuales se distingue la glucosa plasmática, la homeostasis energética, la secreción de insulina por parte de las células β y la sensibilidad a la insulina. Tal como se mostró en los artículos número 2, 8, 9, 10 y 14.

Cabe destacar que en gran parte de los sujetos analizados, en su mayoría, ratas diabéticas y prediabéticas, se consiguió un mejor control de la patología cuando estos eran tratados con AGCCs ante concentraciones de glucosa relativamente altas. El AGCC que mejores resultados dió fue el butirato, seguido por el propionato y acetato.

La genética de la microbiota intestinal y el tipo de alimentación juega un papel muy importante en la producción de AGCCs e indirectamente está relacionada con los efectos que estos tienen sobre las disfunciones metabólicas que caracterizan a la DM2, identificándose una disbiosis en aquellos sujetos diabéticos y prediabéticos. Tal como se mostró en los artículos número 5 y 11.

La acción de los AGCCs no sería posible sin su interacción con los receptores Ffar2/ Ffar3 y la liberación de GLP-1 y PYY a partir de esta interacción, siendo esto objeto de estudio en gran parte de los artículos analizados.

La presencia de determinadas limitaciones, como el uso sustancias o elementos inductores o inhibidores para la activación de los AGCCs y la falta de estudios sobre los efectos que los AGCCs tienen en modelos humanos a gran escala y con un seguimiento prolongado, no permiten establecer una relación estadísticamente significativa y directa entre los cambios sobre las alteraciones del metabolismo de la DM2 y los AGCCs.

10 CONCLUSIONES

La DM2 se ha convertido en una enfermedad crónica y gran parte de las personas que sufren esta enfermedad logran mantenerla bajo control con la ayuda de cambios en su estilo de vida y toma de medicamentos antidiabéticos. La evidencia existente permite considerar a los AGCCs como posible tratamiento de la DM2 en gran parte debido a su interacción con la homeostasis energética, la mejora de la función metabólica hepática, su relación con la liberación de GLP-1 y PYY, la mejora en la disfunción del tejido adiposo y la mejora del funcionamiento de los islotes pancreáticos junto al aumento de la sensibilidad a la insulina.

Uno de los principales puntos a considerar en primer lugar es la relación de la relación existente entre la ingesta de fibra, los AGCCs y la microbiota intestinal, observando en algunos de los artículos analizados una reducción de las bacterias productoras de AGCCs como Bacteroidetes, Firmicutes y Bifidobacterias y concentración de AGCCs después de ingesta dietas restringidas en fibra a corto plazo. Esto destaca la importancia de una ingesta diaria de fibra suficiente en el contexto de un patrón dietético saludable por parte de los pacientes diabéticos y prediabéticos.

La genética juega un papel muy importante sobre el microbioma intestinal del individuo puesto que tal como se muestra en los artículos un cambio en la variación genética del

huésped da como resultado un cambio en el microbioma intestinal lo cual tiene una relación directa con la producción de acetato, propionato o butirato y los receptores Ffar2 y Ffar3.

Las consecuencias metabólicas directas de la administración de la administración de AGCCs en pacientes diabéticos y prediabéticos no se comprenden directamente. La mayor parte de los ensayos clínicos están realizados en modelos animales, principalmente ratas y ratones, en los cuales se ha visto una mejoría en los parámetros metabólicos que se pueden relacionar con la DM2 (glucosa plasmática, sensibilidad a la insulina, función de las células β , función hepática y la secreción de GLP-1) sin embargo, todos los ensayos clínicos se realizaron en condiciones específicas y con elementos químicos que actuaban como potenciadores del efecto de los AGCCs.

Todo esto permite concluir que aunque exista una amplia gama de evidencia preclínica que sugiera que un aumento del propionato, acetato o butirato podría ser un método terapéutico potencial para prevenir o tratar la DM2 en humanos y animales, no existe suficiente evidencia en humanos actualmente como para poder afirmar que los efectos de los AGCCs sobre el metabolismo de personas con DM2 sean suficientes para tratar o prevenir esta enfermedad.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Clarke JM, Topping DL, Christophersen CT. Butyrate esterified to starch is released in the human gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 1276–1283.
2. Haenen D, Zhang J, Souza da Silva C, Bosch G, van der Meer IM, van Arkel J et al. A diet high in resistant starch modulates microbiota composition, SCFA concentrations, and gene expression in pig intestine. *J Nutr.* 2013 Mar; 143(3): 274-83.
3. Velázquez M, Davies C, Marett R, Slavin JL, Feirtag JM. Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora. *Anaerobe. BMJ.* 2000 Mar; 6: 87–92.
4. Bourquin LD, Titgemeyer EC, Garleb KA, Fahey GC. Short-chain fatty acid production and fiber degradation by human colonic bacteria: effects of substrate and cell wall fractionation procedures. *J Nutr.* 2002 Feb; 122: 1508–1520.
5. Louis P, Young P, Holtrop G, Flint HJ. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol.* 2010 Feb; 12(2): 304-14.

6. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA): acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Appl Environ Microbiol.* 2002 Oct; 68(10): 5186-90.
7. Trachsel J, Bayles DO, Looft T, Levine UY, Allen HK. Function and Phylogeny of Bacterial Butyryl Coenzyme A: Acetate Transferases and Their Diversity in the Proximal Colon of Swine. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Oct 27; 82(22): 6788-6798.
8. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019 Mar 11; 10: 277-279.
9. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology.* 2013 Aug; 145(2): 396-406.
10. Islam R, Anzai N, Ahmed N, Ellapan B, Jin CJ, Srivastava S et al. Mouse organic anion transporter 2 (mOat2) mediates the transport of short chain fatty acid propionate. *J Pharmacol Sci.* 2008; 106: 525–528.
11. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem.* 2003 Mar 28; 278(13): 11312-9.
12. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep.* 2015 Sep 23; 5: 14405.
13. Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS One.* 2012; 7(8): 425-29.
14. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond).* 2015 Mar; 39(3): 424-9.
15. Bolognini D, Dedeo D, Milligan G. Metabolic and inflammatory functions of short-chain fatty acid receptors. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021 Feb; 16: 1-9.
16. Fushimi T, Suruga K, Oshima Y, Fukiharuru M, Tsukamoto Y, Goda T. Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet. *Br J Nutr.* 2006 May; 95(5): 916-24.
17. Anjana RM, Pradeepa R, Deepa M, Datta M, Sudha V, Unnikrishnan R et al. Prevalence of diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) in

- urban and rural India: phase I results of the Indian Council of Medical Research-India DiaBetes (ICMR-INDIAB) study. *Diabetologia*. 2011 Dec; 54(12): 3022-7.
18. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb; 103(2): 137-49.
 19. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015 Jul; 75(10): 1071-94.
 20. Zhang X, Cui X, Jin X, Han F, Wang J, Yang X et al. Preventive Role of Salsalate in Diabetes Is Associated With Reducing Intestinal Inflammation Through Improvement of Gut Dysbiosis in ZDF Rats. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 19; 11: 300.
 21. Gopalan C. Rising incidence of obesity, coronary heart disease and diabetes in the Indian urban middle class. Possible role of genetic and environmental factors. *World Rev Nutr Diet*. 2001; 90: 127-43.
 22. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Sep; 37(3): 635-46.
 23. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*. 2016 Jun; 57(6): 943-54.
 24. Lin SC, Hardie DG. AMPK: Sensing Glucose as well as Cellular Energy Status. *Cell Metab*. 2018 Feb 6; 27(2): 299-313.
 25. Song B, Zhong YZ, Zheng CB, Li FN, Duan YH, Deng JP. Propionate alleviates high-fat diet-induced lipid dysmetabolism by modulating gut microbiota in mice. *J Appl Microbiol*. 2019 Nov; 127(5): 1546-1555.
 26. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *Open Heart*. 2015 Oct 19; 2(1): e000327.
 27. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Jun; 55(6): 657-72.
 28. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Aug; 74(16): 2959-2977.
 29. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem*. 2003 Mar 28; 278(13): 11312-9.

30. Marlatt KL, White UA, Beyl RA, Peterson CM, Martin CK, Marco ML et al. Role of resistant starch on diabetes risk factors in people with prediabetes: Design, conduct, and baseline results of the STARCH trial. *Contemp Clin Trials*. 2018 Feb; 65: 99-108.
31. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jul 1; 315(1): 53-65.
32. Ørgaard A, Jepsen SL, Holst JJ. Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice. *Islets*. 2019; 11(5): 103-111.
33. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, Madigan CD, Lam YY, Manuel R et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2020 Jul 9; 12(7): 2041.
34. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019 Apr; 51(4): 600-605.
35. Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jan 4; 2021: 66-68.
36. Xu GD, Cai L, Ni YS, Tian SY, Lu YQ, Wang LN et al. Comparisons of Effects on Intestinal Short-Chain Fatty Acid Concentration after Exposure of Two Glycosidase Inhibitors in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41(7): 1024-1033.
37. Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb; 19(2): 257-265.
38. Zhang WQ, Zhao TT, Gui DK, Gao CL, Gu JL, Gan WJ et al. Sodium Butyrate Improves Liver Glycogen Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Agric Food Chem*. 2019 Jul 10; 67(27): 7694-7705.
39. Remely M, Aumueller E, Merold C, Dworzak S, Hippe B, Zanner J et al. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. *Gene*. 2014 Mar 1; 537(1): 85-92.
40. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct 4; 490(7418): 55-60.
41. Matheus VA, Monteiro L, Oliveira RB, Maschio DA, Collares-Buzato CB. Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 Jun; 242(12): 1214-1226.

42. Hu S, Kuwabara R, de Haan BJ, Smink AM, de Vos P. Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 24; 21(4): 1542.
43. Larasati RA, Harbuwono DS, Rahajeng E, Pradipta S, Nuraeni HS, Susilowati A et al. The Role of Butyrate on Monocyte Migration and Inflammation Response in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicines*. 2019 Sep 24; 7(4): 74.

12 ANEXOS

ANEXO 1: Escala GRADE

Puntuación	Tipo de desenlace	Desenlace
<div>9</div> <div>8</div> <div>7</div>	Desenlaces claves para la toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos Calidad de vida Frecuencia hospitalizaciones Frecuencia exacerbaciones
<div>6</div> <div>5</div> <div>4</div>	Desenlaces importantes , pero no claves para la toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> Tolerancia al ejercicio Mortalidad por cualquier causa Síntomas respiratorios
<div>3</div> <div>2</div> <div>1</div>	Desenlaces no importantes	<ul style="list-style-type: none"> Función pulmonar (ej. VEMS1, CVF)

ANEXO 2: Escala SIGN

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, RS ó EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++ , directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

ANEXO 3: Tabla resumen de los artículos

TÍTULO/Indicador de referencia bibliográfica	DISEÑO Y OBJETIVOS (Referencia completa en	DURACIÓN	SESGOS	CALIDAD EVIDENCIA	RESULTADOS
Role of resistant starch on diabetes risk factors in people with prediabetes: Design, conduct and baseline results of the STARCH trial. (2017)³⁰	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego y control placebo (asignación al azar, proporción 1:1)</p> <p>Humanos. N: 280 analizados (hombres y mujeres con IMC ≥ 27 kg/m²)</p> <p>Evaluar el efecto del almidón resistente sobre la sensibilidad y la secreción de insulina, la grasa ectópica y los marcadores inflamatorios.</p>	12 semanas. (59 participantes del total de 65 participantes completaron el seguimiento)	El estudio terminó prematuramente debido a las lentas tasas de reclutamiento.	Calidad SIGN: Moderada Nivel de evidencia GRADE: Moderada	Las mujeres presentaron un IMC, porcentaje de grasa corporal, masa grasa, colesterol HDL más altos, pero tenían una relación TC / HDL, masa magra, adiposidad visceral, DMO, gasto de energía del sueño y oxidación de proteínas más bajos en comparación con los hombres con prediabetes.
The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from	<p>Protocolo Experimental</p> <p>Animales: Se</p>	7 días de aclimatación para las ratas en un	No hubo sesgos destacable	Calidad SIGN: Alta	Los AGCCs como el acetato y el butirato de

the isolated perfused rat colon. ³¹	<p>utilizaron ratas Wistar macho como donantes del colon utilizado en el estudio (pesos entre 250-300g)</p> <p>Ver que la función de los AGCCs sobre el GLP-1 y el PYY.</p>	<p>medio específico.</p> <p>Duración del procedimiento quirúrgico: 40 min, seguido de la estabilización del colon en un medio artificial.</p>	s.	<p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada</p>	<p>forma indirecta participan en la despolarización de las células L y un mayor control en los niveles de insulina secretados.</p>
Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice. ³²	<p>Protocolo Experimental</p> <p>Animales: Se utilizaron para los experimentos ratones hembra y macho (8-10 semanas, 18-22 g para las hembras y 26-27 g para los machos).</p>	<p>El procedimiento quirúrgico fue seguido por un período de equilibrio de 30 minutos utilizado para la perfusión del páncreas de los ratones.</p>	<p>La proveniencia de los ratones y la falta de detalles sobre las condiciones en las que habían sido criadas antes del comienzo del experimento.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada</p>	<p>Los AGCCs no tienen efectos fisiológicos importantes sobre los páncreas de los ratones analizados. Además los agonistas selectivos CFBM y Compound 4 no tuvieron ningún efecto sobre las secreciones pancreáticas.</p>
Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: a randomized controlled pilot study. ³³	<p>Ensayo clínico, estudio piloto aleatorizado, doble ciego y control placebo.</p> <p>Humanos: 60 participantes con edad ≥ 18 años y $IMC \geq 25$ kg/m² diagnosticados de prediabetes o DM2 en los 12 meses anteriores al comienzo del estudio.</p> <p>Investigar el efecto de diferentes tipos de probióticos y AGCCs sobre el tratamiento con metformina en adultos con</p>	<p>12 semanas en total con control a las 6 semanas.</p>	<p>No hubo sesgos destacables.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Alta</p>	<p>El estudio proporcionó información sugestiva de que los prebióticos pueden aumentar la eficacia de la metformina y regular la producción del butirato en los pacientes diagnosticados recientemente de prediabetes y DM2.</p>

	prediabetes o con DM2 en estados incipientes.				
Causal relationships between gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. (2019) ³⁴	<p>Estudio de cohortes con randomización mendeliana bidireccional.</p> <p>Humanos: 952 individuos normoglucémicos cuyo genoma estuviese genotipado, tuviesen disponibilidad de metagenómica intestinal y de los niveles de AGCCs en heces.</p> <p>Descubrir si la microbiota intestinal y los AGCCs están asociados con una mejora en la respuesta de la insulina en pacientes con enfermedades metabólicas.</p>	Estudio de cohorte en poblaciones extensas.	Hubo sesgos en la selección de individuos debido al genotipado o realizado por una de las organizaciones participantes en el proyecto.	<p>Calidad SIGN: Media</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada</p>	<p>Se ha afianzado la relación existente entre los AGCCs y la disminución de la incidencia de síndromes metabólicos.</p> <p>Se han analizado diferentes elementos del microbioma, como los AGCCs y como el genoma tiene un papel fundamental en el número existente.</p>
Modulation of short-chain fatty acids as a potential therapy method for type 2 diabetes mellitus. ³⁵	Discutir el rol potencial que tienen los AGCCs en la terapia para DM2.	Revisión	Revisión	Revisión	Al final de la revisión se ha extraído la conclusión de que gran parte de la evidencia preclínica sugiere que un aumento de la los AGCCs podría ser un potencial método terapéutico para prevenir y/o aliviar la DM2.

Comparison of effects on intestinal short-chain fatty acid concentration after exposure of two glycosidase inhibitors in mice. ³⁶	<p>Ensayo clínico</p> <p>Animales: ratones macho de 6 semanas de edad con aclimatación en la semana anterior al estudio. Los ratones fueron divididos en tres grupos.</p> <p>Comparar las diferencias existentes a nivel intestinal después de la exposición a acarbosa y voglibosa, incluyendo los cambios causados por la concentración de AGCCs y la diferencia en expresión de genes relacionados con el metabolismo de los AGCCs a nivel de la transcripción in vivo e in vitro.</p>	2 semanas bajo tratamiento, para después proceder a la extracción del colon de los ratones y analizarlos.	No hubo sesgos mencionados.	<p>Calidad SIGN: Media</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada</p>	Los cambios fisiológicos después de la exposición a acarbosa es notable a nivel de la microflora intestinal y la concentración de AGCCs, pero no hay cambios llamativos después de la exposición a voglibosa.
The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. ³⁷	<p>Se trata de un protocolo experimental.</p> <p>22 humanos, grupo control y grupo alimentado con propionato.</p> <p>Se pretende averiguar qué efecto tiene el propionato sobre los islotes pancreáticos humanos.</p>	24 semanas bajo tratamiento después de proceder al análisis de los islotes pancreáticos.	No hubo sesgos mencionados	<p>Calidad SIGN: Alta</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Alta</p>	Los sujetos que reciben una suplementación con 10 g de éster de propionato durante 24 semanas muestran mejoras significativas en la secreción aguda de insulina y función de células β .
Sodium Butyrate Improves Liver Glycogen Metabolism in Type 2 Diabetes	<p>Se trata de un ensayo clínico.</p> <p>Ratones machos y hembras divididos en tres grupos, grupo</p>	El experimento duró 5 semanas y al final del experimento	No hubo sesgos identificables.	<p>Calidad SIGN: Moderada</p> <p>Nivel de</p>	Este estudio demostró que el metabolito NaB (butirato de sodio) sobre la

Mellitus.³⁸	<p>modelo, grupo tratado con butirato de sodio y grupo tratado con metformina.</p> <p>La finalidad fue investigar más a fondo el papel del butirato sobre la homeostasis de la glucosa en la sangre y el metabolismo del glucógeno.</p>	se recolectó el hígado de todos los ratones.		evidencia GRADE: Media	microbiota intestinal posee efectos beneficiosos en el mantenimiento de la homeostasis al promover el metabolismo del glucógeno en las células hepáticas.
Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity.³⁹	<p>Se trata de un ensayo clínico.</p> <p>14 individuos obesos sin resistencia a la insulina establecida y 24 pacientes con DM2 dependientes de insulina.</p> <p>Ver cómo afecta la epigenética a las interacciones entre la microbiota y la unión de los AGCCs al Ffar3.</p>	El período de intervención fue de 4 meses.	No hubo sesgos identificables.	<p>Calidad SIGN: Moderada</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Media</p>	Las interacciones entre la microbiota intestinal y la regulación epigenética pueden afectar a la unión de los AGCCs con los Ffar3.
A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.⁴⁰	Estudio observacional en el que se analizaron el ADN microbiano intestinal 345 individuos asiáticos.	4 semanas para la realización de todos los análisis.	No hubo sesgos identificables.	<p>Calidad SIGN: Alta</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Media</p>	Las anotaciones del estudio indicaron que los pacientes con DM2 tenían una disminución de las bacterias productoras de butirato en comparación con personas no diabéticas.
Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunction in	<p>Ensayo clínico.</p> <p>Ratones macho con edades comprendidas entre 4 y 5 meses divididos en 4 grupos.</p> <p>Investigar el efecto</p>	<p>El período experimental fue de 60 días.</p> <p>Los ratones participantes se dividieron en 4 grupos:</p>	No hubo sesgos destacables.	<p>Calidad SIGN: Alta</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Media</p>	Se mostró la acción protectora del butirato sobre las alteraciones metabólicas pancreáticas y hepáticas

prediabetic mice. ⁴¹	de la suplementación dietética con butirato sódico en parámetros metabólicos, acúmulo lipídico a nivel pancreático y hepático y sobre las células β pancreáticas.	Control (C), Control + Butirato (CB), Alto en Grasa (HF) y Alto en Grasa + Butirato (HFB)			inducidas por una dieta alta en grasa.
Acetate and butyrate Improve B-cell metabolism and mitochondrial respiration under oxidative stress. ⁴²	Ensayo clínico. Averiguar qué efecto tienen el acetato y el butirato sobre las células β pancreáticas.	Análisis de los islotes pancreáticos antes y después de haber sido sometidos a estrés y antes y después de aplicarles el acetato y el propionato.	Los páncreas utilizados eran humanos, de origen cadavérico .	Calidad SIGN: Alta Nivel de evidencia GRADE: Alta	Después del análisis los resultados sugieren que el acetato y el butirato juegan un papel importante en el metabolismo de las células β pancreáticas y la promoción de su supervivencia bajo condiciones estresantes.
The role of butyrate on monocyte migration and inflammation response in patient with type 2 diabetes mellitus. ⁴³	Ensayo clínico. 37 sujetos, hombres y mujeres con edades comprendidas entre 30-60 años (18 sanos y 19 con DM2) que fueron divididos en dos grupos: con tratamiento con butirato y sin tratamiento con butirato. Averiguar el mecanismo mediante el cual el butirato contribuye al control de la DM2.	La duración del experimento fue de 6 meses.	No se midieron algunos parámetros como los niveles de MCP-1 y hubo falta de información sobre la totalidad de la medicación tomada por algunos de los participantes en el experimento.	Calidad SIGN: Alta Nivel de evidencia GRADE: Alta	El butirato puede reducir la distancia acumulada de la migración de los monocitos. El tratamiento a corto plazo con butirato puede producir respuesta a la inflamación. Por lo tanto se comprobó la acción antiinflamatoria del butirato.